

Az inzulinszekretagóg antidiabetikumok farmakogenetikai vonatkozásai

Winkler Gábor dr.^{1,2} ■ Gerő László dr.³

¹Fővárosi Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Intézményei, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

²Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Tanszék, Miskolc

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A 2-es típusú diabetes az összes cukorbetegesetek mintegy 90%-át teszi ki. Patogenezisében – az inzulinrezisztencia mellett – kiemelt fontosságú az elégtelen béta-sejt-működés. A béta-sejtek elégtelen inzulintermelését és -szekrécióját az úgynevezett szekretagóg gyógyszerek fokozzák, két fő csoportjukat a szulfanilureák és az inkretin hatású vegyületek képezik. Az utóbbi években a béta-sejtek egyre több olyan genetikai eltérésére derült fény, amelyek befolyásolják a szekretagóg gyógyszerek hatékonyságát. E génpolimorfizmusok egy része a K_{ATP} -csatornát kódoló géneken (KCNJ11 és ABCC8) van, s a mutáció egyaránt előidézheti az inzulinszekréció csökkenését vagy fokozódását, befolyásolja a szulfanilureára adott inzulinválaszt. Más polimorfizmusok különböző enzimek vagy transzkripciósfaktorok génjein találhatóak. Közülük az utóbbi időben legtöbbit a TCF7L2 gén variációját és annak klinikai jelentőségét tanulmányozták. A szerzők a dolgozatban áttekintik az említett génpolimorfizmusokat és szerepüket az inzulinszekrécióban. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1651–1660.

Kulcsszavak: farmakogenetika, inzulinválasztás, szulfanilureák, inkretinek, glükagonszerű peptid-1, 2-es típusú diabetes, neonatalis diabetes

Pharmacogenetics of insulin secretagogue antidiabetics

Type 2 diabetes is making up to 90% of the all diabetic cases. In addition to insulin resistance, insufficient B-cell function also plays an important role in the pathogenesis of the disease. The insufficient production and secretion of insulin can be increased by secretagogue drugs, like sulfonylureas and incretin mimetics/enhancers. In recent years growing number of genetic failures of the B-cells has been detected. These genetic variants can influence the efficacy of secretagogue drugs. Some of these gene polymorphisms were identified in the genes encoding the K_{ATP} channel (KCNJ11 and ABCC8). These mutations are able either to reduce or increase the insulin secretion and can modify the insulin response to sulfonylurea treatment. Other polymorphisms were found on genes encoding enzymes or transcription factors. In the recent years the genetic variants of TCF7L2 and its clinical importance have been intensively studied. Authors give a summary of the above gene polymorphisms and their role in the insulin secretion. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1651–1660.

Keywords: pharmacogenetics, insulin secretion, sulfonylurea, incretins, glucagon-like peptide-1, type 2 diabetes, neonatal diabetes

(Beérkezett: 2011. május 17.; elfogadva: 2011. június 14.)

Rövidítések

ADME = a gyógyszerek eltérő vérszintjét magyarázó tényezők (abszorpció, disztribúció, metabolizmus, excretio); ADP = adenozin-difoszfát; ATP = adenozin-trifoszfát; BMI = (body mass index) testtömegindex; CH = szénhidrát; CI = (confidence intervall) megbízhatósági tartomány; DEND (tünetcsoport) = developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes; DIDMOAD (tünetcsoport) = diabetes insipidus, diabetes

mellitus, opticus atrophy and deafness; DPP = Diabetes Prevention Program; DPP-4 = dipeptidil-peptidáz-4; GIP = glükózdependens inzulinotrop polipeptid; GLP-1 = (glucagon-like peptide-1) glükagonszerű peptid-1; GLUT = glükóztanszporter; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; K_{ATP}^+ = ATP-érzékeny káliumcsatorna; kD = kilodalton; Kir = (kalium inwardly rectifying subunit) a szulfanilureareceptor káliumion-áramot szabályozó alegysége,

a tulajdonképpeni káliumcsatorna; NDM = neonatalis diabetes; OGTT = (oral glucose tolerance test) orális cukorterhelés; PGR = (prandial glucose regulator) étkezési vércukor-szabályozó; PNDM = permanens neonatalis diabetes mellitus; RAF = relatív allélfrekvencia; RR = (relative risk) relatív kockázat; SU = szulfanilurea; SUR = (sulfonylurea receptor subunit) a K^+ _{ATP}-csatorna külső, szulfanilureát kötő alegysége; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú cukorbetegség; TCF7L2 = (transcription factor-7 like-2) gén, amelynek egyes polimorfizmusai hajlamosítanak 2DM kialakulására; TNDM = tranzienst neonatalis diabetes mellitus; WNT = (wingless-type MMTV integration site family member 2) jelátviteli út

A farmakogenetika, illetve farmakogenomika a gyógyszerek és más, a szervezetbe kívülről bejuttatott anyagok hatását befolyásoló örökletes tényezők, genetikai variációk (polimorfizmusok) vizsgálatával és elemzésével foglalkozó diszciplína, amely nem új keletű tudományterület, jóllehet, módszertanának és eszközparkjának fejlődése csak a XX. század utolsó dekádjában emelte az érdeklődés előterébe. A két fogalmat a források egy része szinonimaként kezeli, mások különbözőnek tartják. Ez utóbbi álláspont szerint a farmakogenetika egyes gének módosulásának a gyógyszerek hatására gyakorolt befolyását elemzi, míg a farmakogenomika sok gén mutációja, vagy az egész genom gyógyszerhatást befolyásoló természetére keresi a választ. Egymástól tehát kvantitatív értelemben különböznek, ennek megfelelően részben mások vizsgálómódszereik is [1].

A ma e körbe sorolható első megfigyelésnek az angol orvos, *Archibald Garrod* 1898-as közlését tartják, amelyben alcaptonuriás gyermekek szüleinek gyakori vérokonságára hívta fel a figyelmet, és ezzel magyarázta az anyagcserezavar hátterében álló alternatív folyamatok előtérbe kerülését [2, 3]. Gyógyszerhatás genetikai hátterű eltéréseinek lehetősége ténylegesen először az 1950-es évek második felében merült fel. Azt találták ugyanis, hogy minden 3500 európid (kaukazoid) rasszhoz tartozó személy közül egyben az izomrelaxáns hatású suxamethonium kloridot bontó enzim aktivitása elmarad a népesség nagy részében találhatóától, ami elhúzódó izombénulást okozhat a gyógyszer alkalmazása során. Az eltérés magyarázatát örökletes okokban találták meg, a kutatások folytatódása a „lassú” és „gyors” acetilátor jelenség megfogalmazódásához vezetett [4].

Valamely gyógyszer iránt mutatkozó eltérő terápiás válasz oka lehet farmakokinetikai természetű – összességében eltérő vérszintet eredményező –, illetve a receptor-posztreceptor hatások különbségeiből adódó. Az eltérő vérszintben szerepet játszó tényezőket az abszorpció, disztribúció, metabolizmus, excretio szavakból képezett betűszóval, ADME rövidítéssel jelöljük. Az egyes gyógyszerek szokásosnál magasabb vérszintje mellékhatásokat válthat ki (például túlzott inzulinszint-emelkedés hypoglykaemiát, antihipertenzív kezelés vérnyomásesést, béta-blokkoló terápia veszélyes mértékű bradycardiát okozhat stb.), míg a kívánttól elmaradó vér-

szint a várt hatás elmaradásához vagy elégtelen érvényesüléséhez vezethet. A receptor-posztreceptor folyamatok módosulása ugyancsak többirányú hatásváltozást eredményezhet.

Egy, az Amerikai Egyesült Államokban végzett felmérés szerint a gyógyszeres kezelés által kiváltott nemkívánatos hatások (adverz reakciók) évente mintegy kétmillió beteget érintenek és 100 000 beteg halálát okozzák [1]. Bár az esetek többségében a génelterések súlyos váratlan szövődményeket okoznak, előfordul az is, hogy a különböző mutációk éppen ennek ellenkezőjét, például valamely gyógyszer nem várt előnyös hatását eredményezik.

Napjainkra a farmakogenetika a gyógyszeralkalmazások egész körében vizsgálttá vált. Számos részletét tanulmányozták az inzulintermelés, illetve 2-es típusú diabetesben (T2DM) az inzulinszekretagóg szerek vonatkozásában is [5]. Munkánk e kérdéskör összefoglalását tűzte ki célul. Az inzulinválasztás élettani folyamatainak áttekintése után előbb a hagyományos inzulinszekretagóg gyógyszercsoportokkal (szulfanilureák [SU-k], étkezési vércukorcsökkentők) kapcsolatos adatokat ismertetjük, majd az inkretin hatást potenciálisan módosító génpolimorfizmusokat elemezzük.

Az inzulinválasztás élettani mechanizmusa

Az inzulinválasztás vázlatos folyamatrendszerét és szekretagóg tényezők receptorális támadáspontját az *I. ábrán* mutatjuk be [6]. Az inzulinszekréciót serkentő tényezőket hagyományosan iniciátor (glükóz, arginin, leucin) és potenciátor típusúakra osztják. Ez utóbbiak az elválasztást közvetlenül nem stimulálják, de fokozzák az iniciátor hatások érvényesülését. A bazális inzulintermelés az iniciátor hatásoktól független, és döntő feladata az étkezési szünetekben a csak vagy elsősorban glükózt metabolizáló szervek (például központi idegrendszer) energiaellátásának biztosítása. A prandialis szekréció kiváltásának meghatározó tényezője az étkezéseket követően emelkedő vércukorszint, s bár elindításában neurális tényezők közrehatása is szerepet játszhat („cephalicus fázis” [7]), az exocytosis folyamatát a glükóz intracelluláris metabolizmusa, a glikolízis során bekövetkező ATP-emelkedés váltja ki az ATP-dependens (más megjelöléssel ATP-szenzitív) K^+ -csatorna (K^+ _{ATP}-csatorna) zárásával. E csatornát zárják a hagyományos inzulinszekretagóg vegyületek is, a folyamatrendszer részleteit a SU-k vércukorcsökkentő hatásának áttekintésekor tárgyaljuk.

A szulfanilureák inzulinszekréciót fokozó hatásának mechanizmusa

A SU-k az inzulinválasztást a béta-sejtek membránján található specifikus receptorhoz kötődve fejtik ki

(1. ábra). A sejtmembrán felszínén helyezkedik el a K^+_{ATP} -csatorna, amely alaphelyzetben nyitott, és rajta keresztül folyamatosan áramlik kifelé a káliumion. A kálium kiáramlása a sejtmembránt -70 mV-os hiperpolarizált állapotban tartja, ebben a helyzetben a feszültségfüggő kalciumcsatornák (Ca^{++} -csatornák) zárva vannak. Amikor a vércukorszint emelkedik, a béta-sejtek a glükóztanszporter-2 (GLUT-2) közvetítésével felveszik a glükózt és a glükokináz segítségével foszforilálják. Ezt követően végbemegy a glikolízis, amelynek végterméke a piroszőlősav. A piroszőlősav belép a citrátkörbe, s további metabolizálódása végül a sejt ATP-tartalékának növekedését eredményezi. Az intracelluláris ATP:ADP (kémiai ATP:Mg⁺⁺-ADP) arány növekedése a K^+_{ATP} -csatorna záródását váltja ki, a K^+ -kiáramlás leáll és a sejtmembrán depolarizálódik. A depolarizáció hatására megnyílnak a feszültségfüggő Ca^{++} -csatornák, és Ca^{++} -ionok áramlanak a sejtekbe (egyúttal belső raktárakból is Ca^{++} -ionok szabadulnak fel). A Ca^{++} intracelluláris mennyiségének növekedése mozgásba hozza a béta-sejtet behálózó mikrofilamentáris rendszert, amely az inzulint tartalmazó granulumokat a membrán felé hajtja, majd az inzulin az exocytosisnak nevezett mechanizmussal kiáramlik a béta-sejtekből.

A K^+_{ATP} -csatorna funkcionálisan két alegységből áll (2. ábra): a Kir6.2 (kalium inwardly rectifying subunit) belső csatornából, ami az állandó K^+ -áramláshoz a tulajdonképpeni „alagutat” biztosítja, és az ezt körülvevő külső, SUR1 héjből. (Szerkezetét a SU-receptor-kutatás kapcsán ismerték fel, innen kapta nevét is: SU receptor subunit.) Mindkét alegység négy-négy fehérjéből áll, ezért a csatornát heterooktamerként is szokás említeni. Nemcsak a béta-sejten, a szervezet csaknem minden szövetében megtalálható. A SUR/Kir alegységek szerkezete szövetspecifikusan eltérő, a SUR1/Kir6.2 konfiguráció a pancreasban található forma. Ennek jelentőségére a következő alfejezetben térünk vissza. Mint utaltunk rá, az intracelluláris ATP mennyiségének növekedése a csatorna záródását és az inzulin kiáramlását váltja ki. Az ATP hatását a Kir6.2 alegység közvetíti.

A SU-készítmények a SUR1 alegységhez kötődve stimulálják az inzulinszekréciót. A béta-sejt membránján bekövetkező változások hasonlóak ahhoz, mint ami az ATP hatására megy végbe, de a SU-k hatására létrejövő változások függetlenek a vércukorszinttől és a béta-sejtben történő glükóztmetabolizmustól, valamint függetlenek az intracelluláris ATP:Mg⁺⁺-ADP aránytól is. A pontosság kedvéért megjegyezzük, hogy a SU vegyületeknek a Kir6.2 alegységen is van kötőhelyük, de ez a kötőhely alacsony affinitású. A SU-k a fő hatást a SUR-receptorokon fejtik ki. A 2. ábrán két SU vegyület, a glibenclamid és a glimepirid SUR1-kötődése is látható. Jól megfigyelhető, hogy a két gyógyszer a SUR1 különböző részeihez kötődik, a glibenclamid egy 140 kD, a glimepirid pedig egy 65 kD méretű alegységhez. A glibenclamid ezenkívül a csoport egyetlen tagjaként be is lép a béta-sejtbe (internalizálódik).

1. táblázat | A SUR-csatorna-altípusok megoszlása a különböző szövetekben

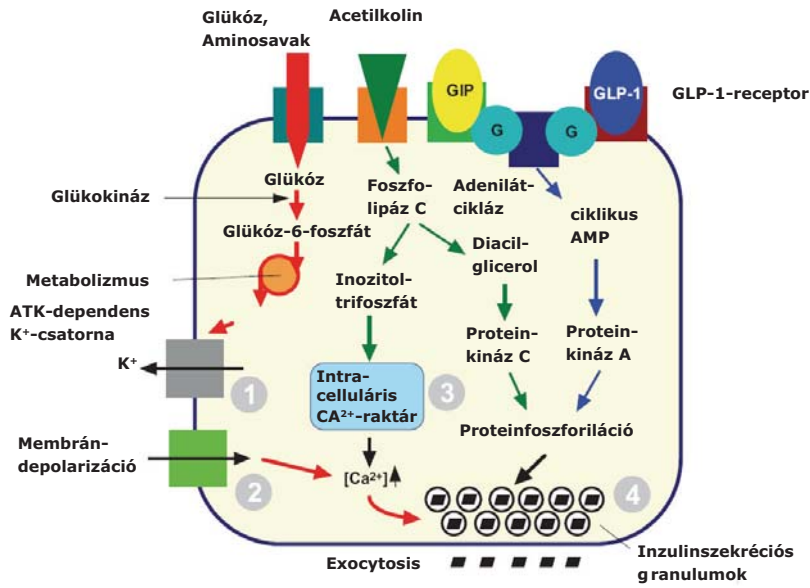
Szövet típus	Jellemző SU-csatorna
Pancreas	SUR1
Idegszövet	SUR2B
Simaizom	SUR2B
Haráncsíktolt izom	SUR2A
Szívizom	SUR2A

A K^+_{ATP} -csatorna a különböző szövetekben

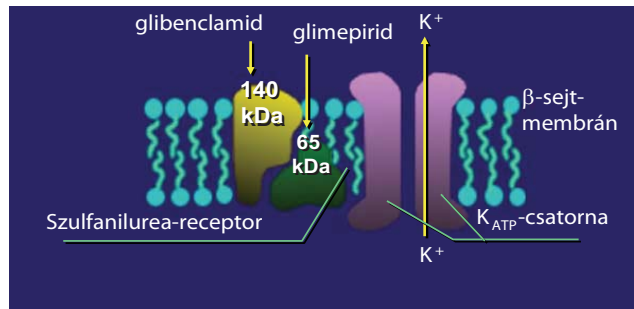
A K^+_{ATP} -csatorna, illetve a Kir6.2 és a SU-receptorok nemcsak a Langerhans-szigetek béta-sejtjeinek membránján, hanem például a perifériás és a központi idegrendszer neuronjain, továbbá a simaizmok és a harántcsíktolt izomzat, valamint a szívizom sejtjeinek membránján is megtalálhatók. A SU-receptorok szerkezete az egyes szövetekben eltérő [8, 9].

A béta-sejteken SUR1-receptor található, amelyhez a glibenclamid, a glimepirid és a gliclazid egyaránt kötődni képes. A szívizomsejteken és a vázizmok harántcsíktolt izomsejtjein a SUR2A receptorváltozat, a simaizomsejteken és az agysejtek membránján elsősorban a SUR2B-receptor található (1. táblázat). Gyakorlati szempontból fontos, hogy a glibenclamid (a benne lévő benzamidogyök révén) mindhárom receptorhoz képes kötődni, a gliclazid viszont, benzamidogyök hiányában, csak a SUR1-receptorhoz kapcsolódik, azaz hatása pancreasspecifikus [9, 10]. A glimepirid enyhén kötődik a SUR2A és SUR2B receptorokhoz is, de benzamidocsoportjának eltérő kémiai szerkezetéből adódóan ott érdemi működésváltozást nem hoz létre. A glibenclamid ugyanakkor kötődik a neuronális, valamint a szívizomsejtek és a nagyerek falában lévő simaizomsejtek receptoraihoz is [10]. Az utóbbi szövetekben (ellentétben a béta-sejtekkel) a K^+_{ATP} -csatorna a sejtek membránján alaphelyzetben zárva van, és csak bizonyos ingerekre, elsősorban hypoxia hatására nyílik meg. A K^+ -csatorna bezárása előnytelen anyagcserehelyzetet eredményez, amelynek legfontosabb következménye az, hogy csökken a szívizomsejtek hypoxiátűrése (más szóval: csökken az úgynevezett ischaemiás pre-kondicionálás védőhatása). A glibenclamid hatása tehát ebből a szempontból kifejezetten előnytelen, bár e mellékhatás klinikai relevanciáját többen megkérdőjelezték [10, 11].

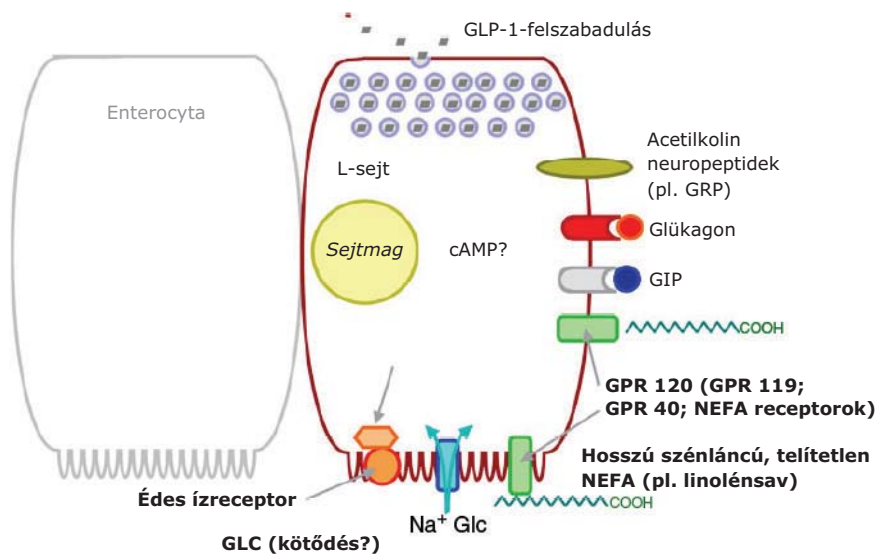
A K^+_{ATP} -csatornák tehát nemcsak az inzulinszekrécióban, hanem számos egyéb élettani folyamatban is részt vesznek. Így többek között kontrollálják a glükagon-szerű peptid-1 (GLP-1) kiáramlását az L-sejtekből, a glükózfelvételt a harántcsíktolt izomzatban, a hypoglykaemiára adott hormonális választ a hypothalamuson át, részt vesznek az ischaemiás pre-kondicionálásban, a központi idegrendszerben a kémiai neurotransmisszióban, valamint a szívizomzat akciós potenciáljának, és így a



1. ábra | Az inzulinelválasztás és főbb serkentői (Meier és Nauck nyomán) [5]. Baloldalt látható a K_{ATP}^- -csatorna, amely alaphelyzetben nyitott és kifelé áramlik a kálium. Alaphelyzetben a kalciumcsatorna zárva van



2. ábra | A K_{ATP}^- -csatorna keresztmetszeti szerkezete. Középen a Kir6.2-csatorna, tőle balra a SUR1-csatorna vertikális metszete látható. A glibenclamid és a gliclazid a SUR1-csatorna különböző részéhez kötődik



3. ábra | Az L-sejt a GLP-1-szekréció szabályozásában részt vevő ma ismert tényezőkkel [6]

QT-intervallum időtartamának szabályozásában. Kóros működésük több, a közelmúltban leírt szindrómának (Brugada-, Jerwell-szindróma) patogenetikai hátterét szolgáltatja. A jelen közleményben csak a K^+_{ATP} -csatorna és az inzulinszekréció kapcsolatával foglalkozunk.

Az ATP-dependens K^+ -csatorna Kir6.2 és SUR1 alegységeinek genetikai hibái

A Kir6.2 alegységet a KCNJ11 gén, a SUR1 alegységet pedig az ABCC8 gén kódolja. A két gén közvetlenül egymás mellett helyezkedik el a 11p15.1 kromoszómán. Mindkét génnek számos mutációját leírták, de ezeknek csak egy része társul a szénhidrát (CH) -anyagcsere zavarával. Másrészt, a CH-anyagcsere különböző mértékű károsodásai – az inzulinszekréció enyhe zavarától a súlyos diabetesig – akár az egyik, akár mindkét gén különböző polimorfizmusai társulhatnak.

A génhibák egyaránt eredményezhetik a csatorna gátlását vagy fokozott aktivitását, így akár fokozott, akár csökkent inzulinszekréció kialakulhat. Fontos szem előtt tartani, hogy a kérdéssel foglalkozó közleményekben a „gátlás”, illetve a „hiperaktivitás” kifejezés mindig a K^+ -áramra vonatkozik. Az áramlás gátlása (a csatorna „bezárása”, elterjedt angolszász kifejezéssel „loss-of-function”) tehát inzulin-hiperszekréciót és következményes hypoglykaemiát, fokozódása („gain-of function”) viszont állandó K^+ -áramlást és így csökkent (vagy teljesen gátolt) inzulinszekréciót és magas vércukorszintet (vagy 2-es típusú, vagy neonatalis diabetes) eredményez. Az alábbiakban a K^+_{ATP} -csatorna leggyakoribb, egyben legtöbbet vizsgált genetikai eltéréseit és azok klinikai következményeit tekintjük át.

A K^+ -áramlás gátlásával járó („loss-of-function”) klinikai kórképek

Familiáris neonatalis hypoglykaemia

Az állapotra a kontrollálatlan és szabálytalan inzulin-kibocsátás jellemző, amely független az aktuális vércukorszinttől. A csecsemők általában nagy súllyal születnek (mivel az intrauterin hyperinsulinaemia fokozza a növekedést). A károsodás akár a SUR1, akár a Kir6.2 alegységen (ABCC8, illetve KCNJ11 géneken) bekövetkezhet. Az előbbin eddig több mint 150, az utóbbin közel 30 olyan mutációt írtak le, amely neonatalis hypoglykaemiával jár [11]. Az összes ilyen újszülöttkori esetek körülbelül felét e géntérések okozzák.

Típusos esetben az újszülötteken már röviddel a szülés után gyakori, elhúzódó hypoglykaemia alakul ki, ami azonnali beavatkozást igényel (inzulininfúzió, szteroid), hogy a központi idegrendszer károsodását elkerüljük. A végleges megoldást általában a részleges pancreatectomia jelenti [12]. Enyhébb esetekben beszámoltak a K^+_{ATP} -csatornát nyitva tartó diazoxiddal végzett sikeres kezeléssel [13, 14].

A K^+ -áramlás fokozódásával járó („gain-of-function”) klinikai kórképek

A SUR-receptor variánsainak szerepe a T2DM kialakulásában

Egy korai tanulmányban Inoue és mtsai a SUR-receptor nukleotidköti helyének három genetikai variánsát, s azok előfordulását vizsgálták észak-európai populációban, 223 T2DM-es és 322 kontrollszemélyen. Azt találták, hogy egy missense (más értelmű: az eredeti kodon jelentésétől eltérő irányultságú) mutáció (S137OA az exon 7 pozícióban) egyenlő arányban fordult elő a két csoportban. Ezzel szemben egy másik, ACC→ACT átalakulás az exon 22 pozícióban gyakoribb volt a T2DM-es, mint a kontrollcsoportban (allélfrekvencia 0,7 vs. 0,2, esélyhányados 3,01, 95%-os CI 1,54–5,87, $p = 0,0008$). Egy harmadik variáns az intron 24 pozícióban szintén szignifikánsan gyakrabban fordult elő T2DM-esekben (0,62 vs. 0,46, esélyhányados 1,91, 95%-os CI 1,50–2,44, $p < 0,0001$). A két utóbbi genotípus együttes előfordulása 8,9% volt a diabeteses és 0,5% a kontrollcsoportban (esélyhányados 21,5, 95%-os CI 2,91–159,6, $p < 0,0001$). Az eredmények szerint a SUR-receptor bizonyos genetikai variációi fontos szerepet játszhatnak a T2DM kialakulásában [15].

A Kir6.2 alegység E23K variánsának szerepe a T2DM kialakulásában

A Kir6.2 alegység világszerte intenzíven vizsgált polimorfizmus az E23K-variáció. Az E23K (glutamin/lysin) variánsai K/K (lysin/lysin) és E/E (glutamin/glutamin). Nagy betegszám (n = 2486) elsőként Gloyne és mtsai tanulmányozták az összefüggést a T2DM és az E23K variáció között [16]. A vizsgáltak közül 854 szenvedett T2DM-ben, 450 esetben szülő-gyermek diabeteses pár szerepelt, 1182 egészséges személy pedig kontrollcsoportként szolgált. Az eredmények alapján a T2DM családi előfordulása és az E23K-variáció között nem volt kimutatható kapcsolat. Ugyanakkor a teljes beteganyagban az E23K-variáció allélhordozása és a T2DM előfordulása között szignifikáns kapcsolat volt kimutatható: a K-allél-variánsra az esélyhányados 1,23 (95%-os CI 1,12–1,36, $p = 0,000015$), a KK genotípusra nézve 1,65 (95%-os CI 1,34–2,02, $p = 0,000002$) volt. Az eredmények egyértelműen igazolják, hogy az E/K, illetve a K/K variánsok szignifikánsan növelik a T2DM kialakulásának kockázatát.

E nagyszabású felmérésben a szerzők a T2DM és az ABCC8 exon 16-3t/c, valamint az exon 18 T759T variációjának összefüggését is vizsgálták, de a leírt gén-variációk és a diabetes között nem tudtak szignifikáns kapcsolatot igazolni. Egy másik vizsgálatban Villareal és mtsai azt tanulmányozták, hogy a K/K allélt hordozók milyen a glükózstimulust követő inzulinválasztás. Azt találták, hogy a 75 g-os OGTT során a K/K variáns hordozók átlagosan 40%-kal ($p < 0,05$) csökkent az inzulinválasztás az E/E variáns hordozók inzulinel-

választásához képest. A csökkent inzulinszekréció oka az, hogy a K/K variáns allélt hordozókban elveszett (vagy legalábbis szignifikánsan csökkent) a K^+ -csatorna ATP-érzékenysége, azaz az ATP:ADP arány növekedése nem váltja ki a csatorna záródását. A szerzők megvizsgálták azt is, hogy a kóros allélt (K/K) hordozó betegeken milyen a K^+ _{ATP}-csatorna SU-érzékenysége. Azt találták, hogy a K^+ _{ATP}-csatorna e betegeken tolbutamid adására sem záródott, azaz a csatornának nemcsak az ATP-, hanem SU-érzékenysége is csökkent [17].

Olasz szerzők más megközelítésből vizsgálták a kérdést. *Sesti és mtsai* 525, T2DM-ben szenvedő, úgynevezet másodlagos SU-rezisztencia állapotú betegen vizsgálták az E23K genetikai variációjának megoszlását. A betegek 38,5%-a E23E-homozigóta, 51,4%-a E23K-heterozigóta és 10,1%-a K23K-homozigóta volt. A vizsgálatban azt találták, hogy a K/K variáns szignifikánsan gyakrabban társult másodlagos SU-rezisztenciával, mint az E/E homozigóta típus (relatív rizikó [RR] 1,45, 95%-os CI 1,01–2,09, $p = 0,04$). Az adatok nemre, tápláltsági állapotra (BMI), életkorra, valamint a diabetes fennállásának időtartamára történő illesztése nem befolyásolta az eredményt [18].

Neonatalis diabetes (NDM)

Az NDM a cukorbetegség ritka, sajátos formája. A kórképet és jellemző tulajdonságait, valamint összefüggését a K^+ _{ATP}-csatorna genetikai rendellenességeivel nagy beteganyagon először *Gloyn és mtsai* foglalták össze [19]. A típusos tünetek közé tartozik a korai megjelenés: a betegség az élet első hat hónapjában, az esetek döntő többségében három hónapos életkoron belül alakul ki. A manifesztáció általában magas vércukorszinttel és súlyos, ketoacidotikus tünetekkel jár együtt. A leírt esetekben a diagnózis idején a vércukorszint 30–35 mmol/l volt. A betegségnek két fő típusa van: permanens (PNDM) és átmeneti („tranzien”) neonatalis diabetes mellitus (TNDM). A betegség hátterében vagy a Kir6.2, vagy a SUR1, de lehet, hogy mindkét alegység genetikai polimorfizmusai kimutathatók. Eddig mind a KCNJ11, mind az ABCC8 génen körülbelül 40-40 olyan genetikai eltérést írtak le, amelyek neonatalis diabetesszel járnak együtt. A KCNJ11 jellegzetes mutációi közé tartoznak az R201H, az R201C, a V59M, a G53S stb. eltérések. Ezek a génelterések elsősorban permanens diabetest okoznak.

Az átmeneti típusú betegség kialakulásában nagyrészt a SUR1 receptor polimorfizmusai játszanak szerepet. Az esetek jelentős hányadában azonban sem a KCNJ11, sem az ABCC8 génelterései nem mutathatók ki, ilyenkor a 6-os kromoszóma q24-es régiójának genetikai eltérései játszanak kóros szerepet. Erre a lehetőségre hazai szerzők is korán felhívták a figyelmet [20]. Mivel ez a diabetes-altípus nem a K^+ _{ATP}-csatorna genetikai eltéréseinek következtében alakul ki, ezért a jelen közleményben ezzel a továbbiakban nem foglalkozunk.

Az NDM az esetek 20–25%-ában egyéb tünetekkel is társul: nem ritka az izomgyengeség, a mozgásban és a mentális fejlődésben való visszamaradás, epileptiform görcsök, esetleg a viselkedés zavarai (beilleszkedési és egyéb magatartásbeli zavarok). Az utóbbi tünetegyüttest külön szindrómaként tartják számon (DEND-szindróma: developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes) [21].

A közölt esetekben az azonnali inzulinkezelés hatására az anyagcsere gyors javulását észlelték, többségükben tartós remisszió is létrejött. Ezt elsősorban azokon a betegeken figyelték meg, akiknél a betegség a születés után nagyon korán kialakult, remisszió már a 12. hetet követően jelentkezett, s a genetikai eltérések a 6q24 régióban voltak. Ahol a genetikai eltérés a KCNJ11 génen volt, a diabetes általában valamivel később jelent meg, s remisszió is ritkábban fordult elő: a cukorbetegség permanensnek bizonyult [22, 23].

Az NDM minden formájában igazolható, hogy az ATP nem képes gátolni a K^+ -csatornát, a K^+ folyamatosan áramlik ki a sejtéből. A béta-sejt-membrán hiperpolarizált marad, aminek következtében az inzulinszekréció gátlódik. Az esetek többségében azonban SU hatására záródik a csatorna és beindul az inzulinválasztás. Ennek megfelelően, az NDM-ben megbetegedettek jelentős hányada sikerrel kezelhető SU vegyülettel. A tapasztalatok szerint azonban a T2DM terápiájában megszokott napi adagnál lényegesen nagyobb dózisokra van szükség. Az alkalmazott adag átlagosan napi 0,4–1,0, mg/ttkg dózis volt, ami a T2DM-ben szokásos felnőtt adagnak legalább két-háromszorosa [24, 25].

Vitatott, hogy az NDM-mel gyakran társuló egyéb eltérések (DEND-szindróma, izomgyengeség, egyéb alkati-fejődésbeli rendellenességek) mennyiben részei a diabetesnek, illetve képeznek önálló entitást. A többségi álláspont szerint a DEND és az egyéb társuló fejlődési rendellenességek önálló kórképet képeznek, mivel a felsorolt tünetek nem a kóros inzulinszekréció és a hyperglykaemia, hanem a különböző szövetekben található K^+ _{ATP}-csatorna patológiás működésének következményei. E felfogással jól összeegyeztethető az a klinikai tapasztalat, hogy a betegség felismerése után elindított inzulinkezelés (és a vércukorszint csökkentése) nem befolyásolja az egyéb (izomgyengeség, görcsök, intellektuális elmaradás stb.) tüneteket, de a SU-terápia hatására mind az idegrendszeri, mind a viselkedésbeli zavarok javulnak, illetve fokozatosan eltűnnek. Fontos azt is szem előtt tartani, hogy a sikeres kezelés szempontjából a „klasszikus” SU-k (például glibenclamid) hatékonyabbak, mint a ténylegesen vagy funkcionálisan pancreasszelektív készítmények (gliclazid, glimepirid), mivel az utóbbiak a neuronális és az izomszövetben lévő K^+ _{ATP}-csatornákra nem hatnak [11].

Az NDM ritka kórképek számát. Biztosra vehető azonban, hogy az esetek száma nagyobb az ismertnél. Korábban ugyanis e diabetestípus beleolvadt az 1-es típusú cukorbetegségbe, és a betegek egy életen át inzulinkezelésben részesültek (2. táblázat). Amióta gondo-

2. táblázat | A neonatalis és az 1-es típusú diabetes differenciáldiagnosztikája

Jellemző tulajdonságok	Neonatalis típus	1-es típus
Életkor a diagnózis idején	<6 hónap	>6 hónap
Családi halmozódás	Jellemző	Nem jellemző
Alacsony születési súly	Jellemző	Nem jellemző
Magas vércukorszint	Jellemző	Jellemző
Ketosis, aceton pozitív	Jellemző	Jellemző
ICA, GADA pozitív	Nem jellemző	>85%-ban kimutatható
Idegrendszeri tünetek	Jellemző	Nem jellemző
Fejlődésbeli elmaradás	Jellemző	Nem jellemző
Kezelés	Sikeres váltás SU-ra (az esetek 85–90%-ában)	Kizárólag inzulin

lunk a kórképre, és lehetőség van a diagnózist igazoló genetikai vizsgálatok elvégzésére, azóta egyre több közlemény és esetismertetés jelenik meg, jelentős részben a fejlődő világból. A pontos diagnózis és az időben elkezdett adekvát kezelés fontos, hiszen a DEND-szindróma, a neuromuscularis tünetek és az intellektuális elmaradás csak SU-készítménnyel gyógyítható.

A teljességhez tartozik, hogy még sok kérdés tisztázása várat magára. Jelenleg például nincs elfogadható molekuláris-biokémiai magyarázat arra, hogy az esetek egy része miért csak átmeneti (TNDM), amikor a genetikai eltérések később is megmaradnak. Kérdéses az is, hogy a SU-kezelés évtizedeken át folytatható-e, és nem lesz-e a későbbiekben szükség újra inzulinterápiára, esetleg inzulin-SU kombináció bevezetésére. Mindezt csak a következő évek intenzív vizsgálatai tisztázhatják.

Az étkezési vércukor-szabályozók inzulinszekretagó hatásának mechanizmusa

A korábban meglitinidszármazékok, glinidek néven ismert prandialis glükózregulátorok (PGR-típusú szerek) hatását befolyásoló genetikai károsodásokat külön nem vizsgálták. Vércukorcökkentő mechanizmusuk ugyancsak a K⁺-csatorna zárásán alapul, a Kir6.2 a SU-kéval közös effektoruk. A Kir-alegységhez azonban nem a SUR-on, hanem önálló receptorstruktúráján keresztül kapcsolódnak. A ma forgalomban lévő két származék, a repa- és nateglinid receptorszelektivitása eltér egymástól [26, 27], de ennek érdemi klinikai relevanciája hatásuk rövid tartamából, a receptorról történő gyors disszociálódásukból adódóan mai ismereteink szerint nincs. A SUR1 mutációi hatásukat feltehetően nem érintik, a Kir6.2-t érintő polimorfizmusok szerepe e vonatkozásban nem tisztázott.

Az inkretinek vércukorcökkentő hatása

A vércukorcökkentő inkretinek, a GLP-1 és a glükózdependens insulinotrop polipeptid (GIP) az inzu-

lintermelést és -kibocsátást a béta-sejteken lévő, önálló sejtfelszíni receptorokon keresztül, a ciklikus AMP-képződésen keresztül serkentik (1. ábra). Hatásuk glükózdependens természetű, azaz csak addig érvényesül, amíg a vércukorszint az élettaninál magasabb. (Glükózdependens jelleggel gátolják a glükagonrelease-t is. Gátolják a béta-sejtek apoptózisát, serkentik de novo újdonszövetképződésüket, lassítják továbbá a gyomorürülést és fokozzák a jóllakottságérzetet. Munkánkban a továbbiakban csak a béta-sejtet érintő hatástani kérdésekkel foglalkozunk. Egyéb vonatkozásokban korábban megjelent munkákra utalunk [28, 29, 30].)

A GIP inzulinszekretagóg hatása T2DM-ben nem tisztázott eredetű receptorérzékenység folytán nem vagy alig érvényesül (egészségeseken is alárendelt jelentőségű a GLP-1-hez képest). A GLP-1 termelődése károsodik, a béta-sejt GLP-1 iránti érzékenysége csökken, a szekretagóghatás azonban megtartott. Az inkretin hatásmechanizmusú antidiabetikumok, így a GLP-1 hatásának elnyújtása (dipeptidil-peptidáz-4 [DPP-4]-gátlók) vagy farmakológiai utánzása (inkretin mimetikumok) révén csökkentik a vércukorszintet [31]. Genetikai módosulások érinthetik mind a GLP-1 termelődését, mind a béta-sejtek GLP-1-érzékenységét.

A GLP-1-termelődést befolyásoló polimorfizmusok

A GLP-1 a vékonybél L-sejtjeiben termelődik, a táplálékkal felvett szénhidrátok és hosszú láncú zsírsavak képezik elválasztása elsődleges ingerét. Felszínén az említett táplálékkomponenseket érzékelő receptorok mellett kolinerg, valamint a glükagon, illetve a GIP kapcsolódását biztosító receptorstruktúrák is találhatóak [32] (3. ábra). Az L-sejteken nemcsak GLP-1, hanem a preproglükagonból történő eltérő hasadás révén más bioaktív peptidok, mai ismereteink szerint például GLP-2 és glicentin is képződnek.

Eddig több mint 20 olyan gént azonosítottak, amelyek polimorfizmusai hajlamosíthatnak T2DM kialakulására, a genetikai módosulások a legtöbb esetben

szigetsejt-diszfunkcióval is társultak. E gének közé tartozik a 10-es kromoszóma rövid karján elhelyezkedő transcription factor-7 like-2 (TCF7L2) is, amely a béta-sejt GLP-1-érzékenységének, apoptotikus folyamatainak és neogenesisének szabályozása mellett a GLP-1 termelődésében is szerepet játszik [33]. Kimutatták, hogy a gén rs 7903146 polimorfizmusának TT-variánsa a vad (CC) alléllal, illetve a CT-variánssal szemben fokozott kockázatot jelent 2DM kialakulására [33]. Megvizsgálták ezért, hogy befolyásolja-e a TT-variáns jelenléte a tesztétkezést követő inzulinválasztást, illetve ezzel összefüggésben, a GLP-1, illetve a GIP termelődését. Azt találták, hogy bár a TT-alléllal rendelkezőkben csökkent a glükóz indukálta inzulinválasz a CC-, illetve CT-variáns mellett észlelhető képest, a GLP-1-termelődés nem változott, a GIP-szekréció pedig fokozódott is. A károsodás oka tehát nem a GLP-1 termelődésében, sokkal inkább a béta-sejt GLP-1-re adott válaszában keresendő.

Eddig a GLP-1 termelődésében szerepet játszó egyéb receptorok (édes ízt érzékelő – sweet taste – receptor, gastducin, G-proteinhez kötött receptorok) vonatkozásában sem találtak olyan genetikai eltérést, ami a T2DM-ben károsodó GLP-1-szekréciót magyarázta volna. A teljességhez tartozik, hogy a vizsgálatok egy része a plazma-GLP-1-szintben sem talált eltérést [6].

A béta-sejt GLP-1-érzékenységét befolyásoló tényezők

Számos vizsgálatban igazolták, hogy a TCF7L2 gén rs 7903146 polimorfizmusa TT-variánsával rendelkezőkben csökken a glükóztelhelést követő inzulinválasz [34, 35, 36]. Az eltérés pontos molekuláris biológiai háttere még nem tisztázott. A lehetséges okok között felvetik a wingless-type MMTV integration site family member 2 (WNT) jelátviteli út károsodását, illetve ezzel összefüggésben, a GLP-1-receptorok számának csökkenését, downregulálódását, jelátvitelének károsodását [37, 38, 39]. A WNT-reakcióút a szervezet más szöveteihez hasonlóan a pancreasban is többirányú feladattal rendelkezik [40]. Szerepe van az embrionális fejlődés, a post-natalis életben a regenerációs folyamatok irányításában, valamint a GLP-1- és GIP-receptorok expressziójában is.

Igen érdekes megállapításra jutottak a Diabetes Prevention Programban (DPP) résztvevők vérmintáinak a TCF7L2 gén polimorfizmusaira történő utólagos elemzése során. Mint ismert, a tanulmányt 1996–2001 között az Amerikai Egyesült Államok 27 centrumában folytatták, s célja az életmódkezelés, illetve metforminterápia diabetes kialakulására gyakorolt hatásának felmérése volt csökkent glükóztoleranciájú (IGT-s) személyeken. Kontrollcsoportként a szokásos életmódjukat folytató, placebót kapó személyek szolgáltak. Azt találták, hogy az életmódkezelés placebóval szemben 58%-kal (CI: 48–66), a metforminkezelés 31%-kal (CI:

17–43) mérsékelte a diabetes kialakulásának gyakoriságát átlagosan háromévi követés során. Az rs7903146 polimorfizmus allélvariánsait vizsgálva azt találták, hogy a TT-alléllal rendelkezők körében gyakoribb volt a diabetes kialakulása a CT-, illetve CC-variánssal rendelkezőkéhez képest, az egyes allélok relatív előfordulási aránya azonban az egyes csoportokban (életmód, metformin, placebo) nem különbözött [41].

Schäfer és mtsai a TCF7L2 gén több ismert polimorfizmusának a GLP-1 inzulinválasztásra gyakorolt hatását vizsgálták hyperglykaemiás clamp során. Azt találták, hogy az rs 7903146 mellett az rs 12255372 polimorfizmussal rendelkezőkben is csökkent a glükóz, illetve GLP-1 kiváltotta inzulinszekréció első fázisa, míg ez utóbbival, valamint az rs 7901695 polimorfizmussal rendelkezőkben a második fázisú szekréció is károsodott. Valamennyi polimorfizmus esetén megtartott maradt az argininnal kiváltott inzulinválasztás mértéke és dinamikája. Eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a felsorolt polimorfizmusok inzulinszekréciót befolyásoló hatása a GLP-1-receptor, illetve posztreceptorális folyamatok károsodásán alapul [37]. A TCF7L2 gén e három, diabetesre hajlamosító polimorfizmusának relatív előfordulási gyakoriságát (relative allele frequency: RAF) egy másik tanulmányban egyaránt 30%-osnak találták [42].

A TCF7L2 gén mellett további génpolimorfizmusok is felismerésre kerültek, amelyek befolyásolhatják a GLP-1 inzulinválasztást serkentő hatását. Közéjük tartozik a Wolfram- (DIDMOAD: diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness) szindrómában szerepet játszó wolframin képződésében kulcsfontosságú WFS1 gén rs 10010131 polimorfizmusa (RAF: 60%), valamint a más vonatkozásban már említett KCNQ11 gén rs 2237892 (RAF: 90%), illetve rs151290 (RAF: 80%) variánsai [42, 43]. Míg a polimorfizmusok többsége a T2DM előfordulására hajlamosító allélvariációkhoz vezet, a WFS1 gén esetében protektív természetű minor homozigótavariáns (rs752854) lehetsége is felmerült [44].

Sathananthan és mtsai a GLP-1-receptorgén két olyan polimorfizmusát (rs 6923761, az aminosavlánc 168-as pozíciójának szerin-glicin cseréje, illetve rs 3765467, a 131-es pozíció glutamin-arginin cserélődése) ismerték fel, amelyek befolyásolják a GLP-1-receptorhoz történő kapcsolódását, illetve a kapcsolódást követő jelátviteli utat. Közülük az elsőként említett esetben a diabetesre hajlamosító minor allélvariáns az európai rasszban 29%-os gyakoriságú, a második esetben a pontos gyakoriság még nem ismert [45].

A GLP-1 béta-sejt-proliferációs hatását befolyásoló genetikai eltérések

A TCF7L2 gén a WNT jelátviteli út révén a béta-sejt-proliferációban is jelentős szerepet játszik: a WNT-út aktiválásával, a béta-cateninen keresztül szabályozza a

neogenesis/apoptózis folyamatait [40]. A jelátviteli út aktiválódása a béta-catenin neogeneticus, aktivitásának hiánya az apoptotikus folyamatokkal történő kapcsolódását eredményezi. Bár az egyes polimorfizmusok sejtproliferációt befolyásoló hatásának részletei még nem tisztázottak, az összefüggések tisztázása terápiás megfontolásokat is eredményezhet [46]. A béta-sejt-tömeg, az esetleges újdonszülődés szempontjából jelentős, hogy egyes megfigyelések szerint a pancreas ductalis sejtjein is lehetnek GLP-1-receptorok [47]. Így a receptor szerkezetét/működését érintő polimorfizmusok a GLP-1 itteni hatását is módosíthatják.

Konklúzió, az észlelések terápiás jelentősége

A közelmúltban több mint 20 olyan génpolimorfizmust írtak le, amelyek hajlamosítanak a T2DM vagy valamelyik ritkább diabetestípus kialakulására, és a fokozott hajlam a kóros inzulinszekrécióval függ össze. Közülük csak azt a néhány génmutációt ismertettük, amelyekre nézve jelenleg a legtöbb adat áll rendelkezésre és szerepük a diabetes kialakulásában többé-kevésbé tisztázott. A genetika fejlődésével, a genomszintű vizsgálatok további terjedésével a diabetes patogenezisének molekuláris genetikai részletei várhatóan egyre inkább tisztázódnak majd, és ezzel az adott beteg számára legmegfelelőbb gyógyszer kiválasztása is egzaktabb alapokra helyeződhet. A jelenlegi irányelvek és terápiás algoritmusok statisztikus szemléletét (a „legtöbb betegnek megfelelő gyógyszer”) fokozatosan átveszi majd az individuális szemléletű („az adott betegnek megfelelő gyógyszer”) terápia. Ez természetesen nemcsak a diabetes, hanem az egyéb betegségek terápiás szemléletére is vonatkozik. Mindez a kezelés hatékonyságát, a mellékhatások és az adverz reakciók gyakoriságának csökkenését eredményezheti.

Irodalom

- [1] Nakamura, Y.: Pharmacogenomics and drug toxicity. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359, 856–859.
- [2] Garrod, A. E.: The incidence of alcaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet*, 1902, 1616–1620. (Az eredetivel egyező utánközlés: *Yale J. Biol. Med.*, 2002, 75, 221–231.)
- [3] Meyer, U. A.: Pharmacogenetics – five decades of therapeutics lessons from genetic diversity. *Nat. Rev. Genet.*, 2004, 5, 669–676.
- [4] Gardiner, S. J., Begg, E. J.: Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol. Rev.*, 2006, 58, 521–590.
- [5] Di Stefano, J., Watanabe, R. M.: Pharmacogenetics of anti-diabetes drugs. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, 3, 2610–2646.
- [6] Meier, J. J., Nauck, M. A.: Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired β -cell function? *Diabetes*, 2010, 59, 1117–1125.
- [7] Ahrén, B., Holst, J. J.: The cephalic insulin response to meal ingestion in humans is dependent on both cholinergic and non-cholinergic mechanisms and is important for postprandial glycaemia. *Diabetes*, 2001, 50, 1030–1038.
- [8] Ashcroft, F. M., Gribble, F. M.: ATP-sensitive K^+ -channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia*, 1999, 42, 903–919.
- [9] Winkler G., Cseh K.: A differenciált sulfanylurea-kezelés elméleti alapjai és gyakorlati lehetőségei. *Diabetol. Hung.*, 2002, 10, 249–257.
- [10] Gribble, F. M., Ashcroft, F. M.: Differential sensitivity of β -cell and extrapancreatic KATP channels to gliclazide. *Diabetologia*, 1999, 42, 945–848.
- [11] McTaggart, J. S., Clarc, R. H., Ashcroft, F. M.: The role of the K_{ATP} channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *J. Physiol.*, 2010, 588, 3201–3209.
- [12] De Lonlay-Debeny, P., Poggi-Travert, F., Fournet, J. C. és mtsai: Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 1169–1175.
- [13] Pinney, S. E., MacMullen, C., Becker, S. és mtsai: Clinical characteristics and biochemical mechanism of congenital hyperinsulinism associated with dominant K^+_{ATP} -channel mutations. *J. Clin. Invest.*, 2009, 118, 2877–2886.
- [14] Ilamaran, V., Venkatesh, C., Manish, K. és mtsai: Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy due to homozygous KCNJ11 (T294M) mutation. *Indian J. Pediatr.*, 2010, 77, 803–804.
- [15] Inoue, H., Ferrer, J., Welling, C. M. és mtsai: Sequence variants in the sulfonylurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in caucasians. *Diabetes*, 1996, 45, 825–831.
- [16] Gloyn, A. L., Weedon, M. N., Owen, K. R. és mtsai: Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003, 52, 568–572.
- [17] Villareal, D. T., Koster, J. C., Robertson, H. és mtsai: Kir6.2 variant E23K increases ATP-sensitive K^+ channel activity and is associated with impaired insulin release and enhanced insulin sensitivity in adults with normal glucose tolerance. *Diabetes*, 2009, 58, 1869–1878.
- [18] Sesti, G., Laratta, E., Cardellini, M. és mtsai: The E23K variant of KCNJ11 encoding the pancreatic β -cell adenosin 5'-triphosphate-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, 2334–2339.
- [19] Gloyn, A. L., Pearson, E. R., Antcliff, J. F. és mtsai: Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 1838–1849.
- [20] Herman, R., Soltész, G.: Paternal uniparental disomy of chromosome 6 in transient neonatal diabetes mellitus. *Eur. J. Pediatr.*, 1997, 156, 740.
- [21] Hattersley, A. T., Ashcroft, F. M.: Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes. *Diabetes*, 2005, 54, 2503–2513.
- [22] Flanagan, S. E., Patch, A. M., Mackay, D. J. G. és mtsai: Mutations in ATP-sensitive K^+ -channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood and adulthood. *Diabetes*, 2007, 56, 1930–1937.
- [23] Letha, S., Mammen, D., Valamparampil, J. J.: Permanent neonatal diabetes due to KCNJ11 gene mutation. *Indian J. Pediatr.*, 2007, 74, 947–949.
- [24] Rafiq, M., Flanagan, S. E., Patch, A. M. és mtsai: Neonatal Diabetes International Group: Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care*, 2008, 31, 204–209.
- [25] Pearson, E. R., Fletchmer, I., Njolstad, P. R. és mtsai: Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 467–477.
- [26] Hu, S., Wang, S., Fanelli, B.: Pancreatic beta-cell K(ATP) channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a com-

- parison with sulfonylureas and repaglinide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, 293, 444–452.
- [27] *Bokvist, K., Hoy, M., Buschard, K. és mtsai:* Selectivity of prandial glucose regulators: nateglinide, but not repaglinide, accelerates exocytosis in rat pancreatic A-cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 1999, 386, 105–111.
- [28] *Drucker, D. J.:* The biology of incretin hormones. *Cell. Metab.*, 2006, 3, 153–165.
- [29] *Gerő L.:* Incretinek – a felfedezéstől a gyógyszerig. *Magy. Belorv. Arch.*, 2007, 60, 99–107.
- [30] *Winkler G.:* Incretin hatáserősítők, incretin mimetikumok – a terápiás alkalmazás kidolgozásától a gyakorlati megvalósításig. *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 579–587.
- [31] *Winkler G.:* Az incretintengely és a dipeptidil peptidáz-4-gátlók jelentősége 2-es típusú diabetes kezelésében. *Diabetol. Hung.*, 2008, 16 (Suppl. 3), 5–11.
- [32] *Nauck, M. A., Vandarli, I., Deacon, C. F. és mtsai:* Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia*, 2011, 54, 10–18.
- [33] *Verspohl, E. J.:* Novel therapeutics for type 2 diabetes: incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidil peptidase-4 inhibitor. *Pharmacol. Ther.*, 2009, 124, 113–138.
- [34] *Grant, S. F., Thorleifsson, G., Reynisdottir, I. és mtsai:* Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet.*, 2006, 38, 320–323.
- [35] *Gjesing, A. P., Kjems, L. L., Vestmar, M. A. és mtsai:* Carriers of the TCF7L2 rs7903146 TT genotype have elevated levels of plasma glucose, serum proinsulin and plasma gastric inhibitory polypeptide (GIP) during a test meal. *Diabetologia*, 2011, 54, 103–110.
- [36] *Villareal, D. T., Robertson, H., Bell, G. I. és mtsai:* CF7L2 variant rs7903146 affects the risk of type 2 diabetes by modulating incretin action. *Diabetes*, 2010, 59, 479–485.
- [37] *Schäfer, S. A., Tschritter, O., Machicao, F. és mtsai:* Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia*, 2007, 50, 2443–2450.
- [38] *Pilgaard, K., Jensen, C. B., Schou, J. H. és mtsai:* The T allele of rs7903146 TCF7L2 is associated with impaired insulinotropic action of incretin hormones, reduced 24 h profiles of plasma insulin and glucagon, and increased hepatic glucose production in young healthy men. *Diabetologia*, 2009, 52, 1298–1307.
- [39] *Shu, L., Matveyenko, A. V., Kerr-Conte, J. és mtsai:* Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function. *Hum. Mol. Gen.*, 2009, 18, 2388–2399.
- [40] *Jin, T.:* The WNT signalling pathway and diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2008, 51, 1771–1780.
- [41] *Florez, J. C., Jablonski, K. A., Bayley, N. és mtsai:* TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355, 214–250.
- [42] *Schäfer, S. A., Müsigg, K., Staiger, H. és mtsai:* A common genetic variant in WFS1 determines impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion. *Diabetologia*, 2009, 52, 1075–1082.
- [43] *Müsigg, K., Staiger, H., Machicao, F. és mtsai:* Genetic variants affecting insulin sensitivity and insulin secretion. *Diabetologia*, 2010, 53, 2289–2297.
- [44] *Florez, J. C., Jablonski, K. A., McAteer, J. és mtsai, for the Diabetes Prevention Program Research Group:* Testing of diabetes-associated WFS1 polymorphisms in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia*, 2008, 51, 451–457.
- [45] *Sathananthan, A., Man, C. D., Micheletto, F. és mtsai:* Common genetic variation in GLP1R and insulin secretion in response to exogenous GLP-1 in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 2010, 33, 2074–2076.
- [46] *Liu, Z., Habener, J. F.:* Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic beta cell proliferation. *J. Biol. Chem.*, 2008, 283, 8723–8735.
- [47] *Wajchenberg, B. L.:* Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr. Rev.*, 2007, 28, 187–218.

(Gerő László dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/A, 1083
e-mail: gero@bell.sote.hu)

**Orosházán 1400 kártyával rendelkező *háziiorvosi praxis* – haláleset miatt – alkalmi áron
sürgősen eladó.**

Érdeklődni *Dr. Fáiné Kruzslicz Zsuzsannánál*, a 06-70/286-7104-es és 06-70/ 948-8001-es telefonszámon lehet.