

Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika,<sup>1</sup> MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport,<sup>2</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Vienna, Ausztria,<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika<sup>4</sup>

# A melatoninreceptor 1B rs10830963 génvariáns szerepe a terhességi cukorbetegség kialakulásában és kezelésében

Firneisz Gábor dr.,<sup>(1,2)</sup> Rosta Klára dr.,<sup>(3,4)</sup> al-Aissa Zahra dr.,<sup>(1)</sup> Nádasdi Ákos dr.,<sup>(1)</sup> Hadarits Orsolya dr.,<sup>(4)</sup> Rigó János dr.,<sup>(4)</sup> Somogyi Anikó dr.<sup>(1)</sup>

## Összefoglalás

A szerzők ismertetik az MTNR1B gén egy gyakori variánsának (rs10830963) és a G kockázati allél hordozásának hatását a 2-es típusú cukorbetegség, valamint a gestatiós diabetes mellitus (GDM) kialakulására. A két kórképben az MTNR1B rs10830963 variánshoz asszociált kockázatok fennállása minden valószínűséggel a béta-sejt-diszfunkcióval és a korai inzulinválasz romlásával magyarázható. Az MTNR1B rs10830963-hez kapcsolt genetikai kockázat mértéke azonban a két kórformában különböző: a GDM kialakulása szempontjából ugyanannak a G allélnak a hordozása – mind a magyar-osztrák, mind a nemzetközi irodalmi adatok szerint – lényegesen magasabb kockázatot jelent, mint a 2-es típusú cukorbetegség kialakulására nézve. A fokozott genetikai hatás hátterében több magyarázat is állhat, amelyeket részletesen ismertetnek a szerzők. A G kockázati allél gyakorisága (házánkban a G allélt közel minden második nő hordozza) és GDM-ben az antenatalis inzulinkezelésre vonatkozó genetikai hatás nagysága (OR >5 – terhesség előtti BMI  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup> esetén) alapján az MTNR1B rs10830963 génvariáns a precíziós medicina alapú terápiás döntéstámogató rendszerek tényleges jelöltjévé válhat a jövőben.

■ **Kulcsszavak:** gestatiós diabetes mellitus, genetikai hajlam, MTNR1B, inzulin, születési súly

## The role of melatonin receptor 1B rs10830963 gene variant in the development and therapy of gestational diabetes mellitus

**Summary:** The authors review the effect of a common variant (rs10830963) of MTNR1B gene and the G risk allele carrying on the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and gestational diabetes mellitus (GDM). The risks associated to the MTNR1B rs10830963 variant for the two diseases could likely be explained by the beta-cell dysfunction and the worsening early phase insulin response. However, the MTNR1B rs10830963 associated odds of the disease development are different: the risks posed by carrying the same G-allele are significantly higher of GDM compared to T2DM development both according to the Hungarian-Austrian study and also to the international literature. The increased genetic effect could be explained by a number of factors that are discussed in detail by the authors. Due to the genetic effect size on antenatal insulin therapy in GDM (OR >5 in pregnant women with pre-pregnancy BMI  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup>) and to the risk allele frequency (in Hungary nearly every second woman carries the G allele) the MTNR1B rs10830963 gene variant might be a suggested candidate for precision medicine based therapeutic decision support system in the future.

■ **Keywords:** gestational diabetes mellitus, genetic susceptibility, MTNR1B, insulin, birth weight

## Rövidítések

**AIT:** antenatalis inzulininterápia; **CIR:** korigált emelkedő inzulinválasz OGTT alatt (corrected incremental insulin response during OGTT); **DGI:** Diabetes Genetics Initiative; **EFSD:** European Foundation for the Study of Diabetes;

**GWAS:** teljes genom asszociációs vizsgálat (genome wide association study); **HWE:** Hardy–Weinberg-equilibrium; **IADPSG:** International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups; **MAF:** minor allél frekvenciája; **MAGIC:** Meta-Analyses of Glucose and Insulin-related Traits Consortium; **m99'WHO:** módosított 1999. évi WHO-kritériumrendszer; **MNT:** orvosi táplálkozástérápia (medical nutrition therapy); **MTNR1B:** melatoninreceptor 1B; **LGA:** gestatiós korhoz viszonyítottan nagy születési testsúly (large for gestational age); **PCR:** polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction); **PG:** plazmaglukóz; **SNP:** egyponos nukleotidpoliforizmus (single nucleotide polymorphism)

Az *MTNR1B* gén a melatonin két nagy affinitású receptora közül az egyiket (MT2 receptor) kódolja. A tobozmirigy által cirkuláló melatonin ritmusban elválasztott melatonin élettani szerepét vehet részt a glukózányagszere szabályozásában, így az éjjeli órákban sokszorosára emelkedő melatonininszint részben az inzulinszekréció gátlásán keresztül hozzájárulhat ahhoz, hogy az egészséges szervezet el tudja kerülni az ebben az időszakban az alacsony kortizolszint következtében kialakuló hypoglykaemiát.

### Az *MTNR1B* rs10830963 génvariáns és a szénhidrátanyagcsere-zavar közötti kapcsolat általában: a korai GWAS vizsgálatok eredményei

A GWAS (teljes genom asszociációs vizsgálatok) elterjedésének hajnalán a Diabetes Genetics Initiative (DGI) két kontinens részvételével – a szénhidrát-anyagcsere-re jellemző – kvantitatív jellegű genetikai összefüggéseket kerestek. Az egyik legerősebb asszociációs szignált a glukózzstimulált inzulinválasztással kapcsolatban a DGI vizsgálatban az rs10830963 egyponos nukleotidpolimorfizmus (SNP) szolgáltatotta a 11-es kromoszóma *MTNR1B* génjében.<sup>1</sup> (Az orvosi szakzsargonban és az irodalomban is népszerű SNP kifejezést a Human Genome Variation Society már nem használja. A polimorfizmus helyett a variáns kifejezés használatát javasolja, ezért a szerzők is igyekeztek így eljárni, de bizonyos esetekben használják az SNP kifejezést is.) Ezt követően több GWAS vizsgálat is bizonyította az *MTNR1B* génvariáns és a kóros szénhidrát-anyagcsere közötti kapcsolatot (éhomi hyperglykaemia, csökkent inzulinszekréció és későbbi 2-es típusú cukorbetegség megjelenésének magasabb kockázata).<sup>2,3,4</sup> Az asszociációs eredmények reprodukálhatóságát jól mutatja, hogy több vizsgálatot átfogó összesítő elemzésben az *MTNR1B*

génvariánsok és az éhomi vércukorszint közti kapcsolatot 36 610 európai származású egyénben tíz vizsgálatban is bizonyítani lehetett.<sup>2</sup> A tíz, elemzésbe kerülő vizsgálat alapján a legerősebb *MTNR1B* asszociációs szignál az rs10830963G allélhez társult, az összesített genetikai hatásméret az éhomi vércukor tekintetében 0,07 mmol/l volt, valamint felmerült a csökkent béta-sejt-funkcióval: HOMA-B és az OGTT alatti korrigált inzulinválasz (corrected incremental insulinresponse during OGTT – CIR) indexszel való kapcsolat lehetősége.<sup>2,3</sup> A *G* kockázati allél és a 2-es típusú cukorbetegség közötti kapcsolat is megerősítést nyert (OR: 1,09–1,12).<sup>2,3</sup>

Az *MTNR1B* gén rs1387153 variánsa és a 2-es típusú DM közötti asszociációról is beszámoltak,<sup>5</sup> azonban a hasonló hatásméret (OR: 1,12), valamint a kb. 34 kb genomális távolság, továbbá az rs10830963 és a rs1387153 variánsokra számolt 0,609–0,837 LD  $r^2$  és a 0,825–0,941 D értékek (európai származású populáció) alapján – tekintettel arra, hogy nem ritka variánsokról van szó – feltételezhető ún. „linkage disequilibrium” (LD – kapcsoltsági kiegyensúlyozatlanság) fennállása is.

### Az *MTNR1B* rs10830963 génvariáns kapcsolata a béta-sejt-diszfunkcióval

Az új millennium első évtizedének végén megerősítették, hogy az *MTNR1B* rs10830963 variáns *G* kockázati allélja a korai inzulinválasz csökkenésével van kapcsolatban.<sup>3,6</sup> Azóta a *G* kockázati allél hordozása és a korai inzulinválasz romlása (béta-sejt-diszfunkció) közötti asszociáció megerősítést nyert. *Bonnefond és Froguel* kitérő összefoglalója,<sup>7</sup> valamint a korábbi vizsgálatok<sup>3,4,8</sup> alapján a kockázati *G* allél a következő paraméterekkel van bizonyított összefüggésben:

- OGTT során:
  - csökkent glukózértékekre korrigált korai inzulinválasz (CIR),

- csökkent inzulinogenikus index,
- csökkent glukózfelhasználási index,
- magasabb 30 perces plazmaglukózérték,
- csökkent 30 perces széruminzulinszint;
- intravénás glukóztolerancia-teszt során:
  - csökkent akut inzulinválasz,
  - csökkent 30 perces széruminzulinszint továbbá:
    - magasabb HbA<sub>1c</sub>-szintek,
    - izolált, kóros éhomi glukózsztint.<sup>9</sup>

A béta-sejt-diszfunkcióval való összefüggés tekintetében az ázsiai és az európai MAGIC (Meta-Analyses of Glucose and Insulin-related traits Consortium)<sup>10</sup> csoportok által közölt GWAS eredmények replikációjának metaanalíziséből született közlemény<sup>11</sup> a HOMA-B% és az *MTNR1B* rs10830963 közötti asszociációt mind a koreai, mind az európai populációban megerősítette.

### A genetikai hajlam szerepe általában a GDM kialakulásában

Az egészséges terhesség alatt bekövetkező változások (fokozott ösztrogén- és prolaktinhatás, terhesség alatti súlygyarapodás) a 2.-3. trimeszterben fiziológiásan is az inzulinrezisztencia számottevő növekedését eredményezik és a fokozott inzulinrezisztencia (IR) mellett a megfelelő glykaemiás kontrollhoz megnövekedett inzulinigény társul.<sup>12,13</sup>

A megnövekedett inzulinigény fedezését a béta-sejtek plaszticitása teszi lehetővé, amit a humán placentaris lactogen hatása is elősegít. A modern társadalmakban a várandósok magasabb átlagéletkora<sup>14</sup> és a terhesség előtti testtömegindex (BMI)<sup>15</sup> növekedésének hatására az IR az élettani változásokat meghaladó mértékben emelkedik. Ez azt eredményezi, hogy a béta-sejtek egyre kevésbé képesek lépést tartani a tovább növekvő inzulinigénnyel, aminek eredményeképpen a GDM prevalenciája a korai 90-es évektől kezdődően meredeken emelkedik.<sup>14,16,17,18,19,20,21,22,23</sup> A GDM prevalenciájának emelkedése a fentiek alapján vélhetően nem csak a megváltozott diagnosztikus kritériumoknak tulajdonítható.<sup>23,24,25</sup>

Egyes szerzők egyenesen olyan következtetésre jutottak – néhány 2-es típusú cukorbetegségben leírt kockázati génvariáns hatásának GDM-ben történő vizsgálatát követően és a patogenezisében

fellelhető hasonlóságok alapján –, hogy a 2-es típusú diabetes mellitus és a GDM egyszerűen ugyanazon entitásnak a két klinikai megjelenési formája lenne.<sup>26</sup> Ezzel szemben a későbbiekben részletezzük, hogy az *MTNR1B* rs10830963 genetikai hatásnagyság tekintetében – saját és mások vizsgálatai alapján is<sup>27</sup> – miért tartható mégis nagyfokban különbözőnek a két kórkép kialakulásában. További kritikai érvek a korábbi hipotézissel<sup>26</sup> szemben direkt génvariáns-asszociációs vizsgálatok nélkül, családi halmazódási vagy ikervizsgálatok alapján is felmerülhetnek: egy, a családi halmazódást vizsgáló közlemény szerint az elsőfokú oldalági diabeteses rokonnal rendelkező nők között a GDM kialakulásának kockázata 8,4-szeres (két cukorbeteg szülő esetén ez 3,8-szoros, csak anyai, illetve csak apai DM szülői háttér esetén 2,0, illetve 2,3-szoros).<sup>28</sup> Ezzel szemben például a Joslin családokban kimutatható oldalági 2-es típusú diabetes mellitus kockázat (sibling recurrence-risk ratio, „λS”) mindössze 1,8-szoros. Továbbá, annak fényében, hogy a béta-sejt-diszfunkciónak kiemelkedő jelentősége van GDM-ben,<sup>12,13</sup> az a megfigyelés, hogy a fiatal, reprodukzív korú személyekben – ikervizsgálatok szerint – az inzulinszekréció variabilitása 75%-ban (!) örökletes,<sup>29</sup> ugyancsak a genetikai tényezők alapvető szerepére utalhat a terhességi cukorbetegség kialakulásában.

### Az *MTNR1B* rs10830963 szerepe a GDM kialakulásában

#### Nemzetközi vizsgálatok

A közelmúltban egy metaanalízis összesítette a GDM-ben megjelenő genetikai tényezőket: a szerzők mind az ázsiai, mind az európai származásúakban megerősítették az *MTNR1B* rs10830963 kockázati génvariáns szerepét a GDM kialakulásában.<sup>30</sup> Az *MTNR1B* rs10830963 szerepére vonatkozó elemzésben 7 vizsgálatból indultak ki, azonban a Hardy–Weinberg-equilibriumtól való eltérés miatt két vizsgálat, egy görög és egy amerikai tanulmány végül az elemzésre nem volt teljesen alkalmas, így a metaanalízisben („poolozott” OR: 1,28) döntően ázsiai vizsgálatok<sup>31,32,33,34</sup> maradtak, és az európai eredetű populációra vonatkozó következtetéseket akkor még csak egyetlen,

közép-európai (cseh) vizsgálat<sup>35</sup> eredményeire alapozhatták. A metaanalízis egyik érdekes megfigyelése, hogy a vizsgálatokból számolt „poolozott” OR az ázsiai vizsgálatokban némileg alacsonyabb (1,23) az európai vizsgálatéhoz képest (1,49).<sup>30</sup> A 2016-os közlemény szerzői ugyancsak kiemelik, hogy csak azokban a tanulmányokban mutatkozott az *MTNR1B* rs10830963 génvariánshoz kapcsolt hatás, ahol a vizsgált GDM-es populáció terhesség előtti átlagos BMI-értéke 25 kg/m<sup>2</sup> feletti volt.

A téma aktualitását jól mutatja, hogy a 2016-os metaanalízis megjelenése óta több közlemény is született, ami az *MTNR1B* rs10830963 és a GDM közötti asszociációt tovább erősíti. Egy brazil tanulmány<sup>36</sup> szerint a *G* allélre multiplikatív genetikai modellt alkalmazva a kockázattövekedés 1,4-szeres volt, megfelelő *p*-érték mellett. Kínai szerzők – saját, megfelelő esetszámokkal végzett, eset-kontrollos vizsgálatuk és egy annak kapcsán végzett metaanalízis alapján<sup>37</sup> – is bizonyítják, hogy az *MTNR1B* rs10830963/*G* allél magasabb GDM-kockázattal társul.

### A magyar-osztrák vizsgálat eredménye

Az EFSD New Horizons Research Initiative támogatásával 2011 és 2015 között zajlott az a 77 génvariánssal végzett GDM asszociációs eset-kontrollos vizsgálat a közép-európai (magyar-osztrák)

terhespopulációban, amelynek eredményeiről a közelmúltban számolhattunk be.<sup>27</sup> 960 terhes nő bevonásával indult a vizsgálat, majd összesen 820 személy (GDM/kontroll terhes: m99’ WHO [a módosított 1999-es WHO-kritériumok] szerint: 303/517, a 2013-as WHO [IADPSG] szerint: 287/533) vizsgálata történt a két országban.

Anyai genomiális DNS-izolátumából 77 olyan gyakori egy pontos nukleotidpolimorfizmus (SNP, génvariáns) genotípus meghatározása történt, amelyeket korábbi GWAS vizsgálatokban vagy 2-es típusú diabetes mellitus, vagy GDM kockázati génvariánsaként azonosítottak, vagy a korábbi közlemények alapján fontos metabolikus jelleggel (pl. HbA<sub>1c</sub>, 2 órás PG stb.) való összefüggésüket bizonyították.<sup>27</sup> Genomiális DNS izolálását követően a mintákat a Semmelweis Egyetem biobank-hálózatában működő GDM biobankban helyeztük el, a genotipizálást pedig a bi-allélikus elkülönítésre alkalmas kompetitív allélspecifikus PCR (KASP, LGC Genomics) módszerrel végeztük. Az OR-értékeket logisztikus regressziós kockázati modellel számoltuk, mind a 2013-as WHO (IADPSG), mind a módosított 1999-es WHO diagnosztikai kritériumok szerint egységesítve és mindkét országban megadva a terhesség előtti BMI-re és az anyai életkorra, valamint a csak az anyai életkorra történt igazítást követő OR-értékeket a domináns és az additív genetikai modellek szerint is.

### 1. táblázat. A GDM kialakulásának esélyhányadosai és a standardizált genetikai hatásmagysági értékek várható életkorra és terhesség előtti BMI-értékre történt igazítást követően a magyar-osztrák vizsgálatban az *MTNR1B* rs10830963 génvariánsra a domináns és additív genetikai modellek, valamint az alkalmazott különböző diagnosztikus kritériumok szerint<sup>27</sup>

Az eredményeket mind a módosított 1999-es WHO, mind a 2013-as WHO (IADPSG) diagnosztikai kritériumok szerint újraklasszifikált magyar-osztrák terhespopulációra vonatkozóan megadtuk. Az *MTNR1B* rs10830963 génvariánsra a domináns genetikai modell szerint kalkulált statisztikai erő: 90/73% (m99’/2013 WHO), továbbá kiemeltük, hogy a GDM-mel való bináris asszociáció – a több génvariáns egyidejű vizsgálata miatt szükséges – FDR-kontroll eljárás (Benjamini–Hochberg) alkalmazását követően is szignifikáns maradt. Amennyiben a GDM-es betegpopulációt úgy határoznánk meg, hogy mindkét (m99’ és 2013 WHO) diagnosztikai kritériumrendszernek egyidejűleg megfelelően (a kontrollcsoportot pedig úgy, hogy a CH-anyagcsere zavara mindkét rendszer alapján kizárható), akkor a *G* kockázati allél hordozására vonatkozó OR-érték már meghaladja a 2-t (2,05), ami gyakori génvariánsok hatásmagyságára magas prevalenciájú kórképekben általánosságban ritkán jellemző. (A vizsgálatban azonosított további, a GDM-hez és/vagy a glykaemiás értékekhez asszociált génvariánsokról [CDKAL1 rs7754840/C, GCK rs1799884/T, SLC30A8 rs13266634/T, LOC646736/IRS1 rs7578326/G és TCF7L2 rs7903146/T] bővebben az eredeti közleményben<sup>27</sup> olvashatnak.)

	m99’ WHO		2013 WHO		Standard hatás nagysága	
	OR	p	OR	p	m99’ WHO	2013 WHO
Domináns genetikai modell	1,64	0,006	1,85	0,0008	0,249	0,308
Additív genetikai modell	1,39	0,012	1,48	0,003	0,222	0,264

A GDM kialakulása és az *MTNR1B* rs10830963 közötti asszociáció bizonyult a legszorosabbnak a magyar-osztrák vizsgálatban, amit az 1. táblázatban tüntettük fel. Az *MTNR1B* rs10830963G minor allél frekvenciája (MAF) mind a módosított 1999-es, mind a 2013-as WHO diagnosztikai kritériumok szerint szignifikánsan magasabb volt a GDM-es betegpopulációban, mint a terhes – rutin 75 g-os OGTT alapján szénhidrátanyagsere-zavarral nem rendelkező – kontrollokban (2013 WHO [IADPSG]: 36% vs. 28%, m99<sup>9</sup> WHO: 36% vs. 28%; GDM vs. kontroll). Az rs10830963/G MAF abban a GDM-es betegpopulációban volt a legmagasabb (37,6%), akik mindkét (m99<sup>9</sup> és 2013 WHO) diagnosztikai kritériumrendszernek egyidejűleg megfeleltek.

### Az *MTNR1B* rs10830963 és a terhességi, rutin 75 g-os OGTT során mért éhomi plazmaglukózértékek közötti asszociáció

A 77 génvariáns közül az *MTNR1B* rs10830963 génvariánsa mutatta a legerősebb asszociációt a terhességben rutinszerűen a 24–28. hét között végzett 75

g-os OGTT során mért éhomi és 2 órás plazmaglukózszintekkel is. Az átlagos hatásnagyság a G allél hordozása esetén ( $0^{\circ}/120^{\circ}$ ): 0,21 mmol/l (95%-os  $CI_{\text{bootstrap}}$ : 0,11–0,3) / 0,61 mmol/l (95%-os  $CI_{\text{bootstrap}}$ : 0,32–0,89) PG-emelkedés ( $p=0,0005/0,0005$ , B-H korrekció után  $p=0,044$  az anyai életkorra és a terhesség előtti BMI-értékre történt igazítást követően) volt. (A bootstrap a magyar szaknyelvben meghonosodott kifejezés, olyan véletlenszerű újramintavételezésen alapuló matematikai-statisztikai módszert jelent, amellyel meg lehet becsülni egy mérés pontosságát. A fejlett módszer összetett genetikai elemzésekben is használható.)

### Az *MTNR1B* rs10830963 szerepe az antenatalis inzulinkezelés elindításában GDM-ben: a magyar post hoc vizsgálat eredménye és a magas genetikai hatásnagyság lehetséges magyarázatai

Felvetettük annak a lehetőségét, hogy az *MTNR1B* rs10830963/G allél hordozásának esetleg hatása lehet az antenatalis inzulinkezelés (AIT)

**2. táblázat.** A post hoc elemzésben részt vevő, magyar GDM-es betegek ( $n=211$ ) fontosabb klinikai adatai és az antenatalis inzulinkezelésben részesülők aránya terhesség előtti BMI-alcsoportok szerint<sup>38</sup>

Terhesség előtti BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Kezelési modalitás	Plazmaglukóz-értékek 75 g OGTT alatt (24–28. gestációs hét)		HbA <sub>1c</sub> (%) / IFCC Unit (mmol/mol)	Terhesség előtti BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Anyai életkor a szüléskor (év)	Terhesség alatti súlygyarapodás (kg)	LGA újszülöttek aránya (%) <sup>*6</sup>
		0'	120'					
≥29 (n=63)	25% <sup>*1</sup> AIT (95%-os CI)	5,90 (5,36–6,43) <sup>*2</sup>	9,03 (7,83–10,24)	5,59 (5,21–5,98) / 37,6 (33,4–41,9) <sup>*4</sup>	34,02 (31,95–36,08)	36 (34,26–37,74)	4,56 (1,57–7,55) <sup>*5</sup>	25,0%
	75% csak MNT és életmódkezelés (95%-os CI)	5,22 (4,96–5,48) <sup>*2</sup>	8,77 (8,32–9,22)	5,34 (5,20–5,49) / 34,9 (33,3–36,5)	34,2 (32,76–35,65)	33,22 (31,80–34,64)	5,48 (3,48–7,48) <sup>*5</sup>	13,04%
<29 (n=148)	10,2% <sup>*1</sup> AIT (95%-os CI)	5,37 (4,91–5,82) <sup>*3</sup>	9,20 (8,28–10,12)	5,15 (4,82–5,49) / 32,8 (29,2–36,5)	24,09 (22,35–25,82)	35 (32,12–37,88)	9,36 (7,52–11,19) <sup>*5</sup>	6,67%
	89,8% csak MNT és életmódkezelés (95%-os CI)	4,75 (4,63–4,87) <sup>*3</sup>	8,67 (8,28–10,12)	5,04 (4,92–5,16) / 31,6 (30,3–32,9) <sup>*4</sup>	23,4 (22,90–23,91)	33,8 (33,02–34,58)	10,04 (9,30–10,78) <sup>*5</sup>	5,22%

Az olyan GDM-es betegek, akikben a terhességi előtti BMI  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup> volt, szignifikánsan gyakrabban részesültek antenatalis inzulinkezelésben ( $p=0,029^{*1}$ ) és a terhesség alatti súlygyarapodás kisebb volt ( $p<0,0001^{*5}$ ), mint a kisebb terhességi előtti BMI-vel rendelkező GDM-es csoportban. Az inzulinnal kezelt betegekben szignifikánsan magasabb éhomi plazmaglukózértéket találtunk mindkét terhesség előtti BMI által meghatározott GDM-alcsoportban ( $p=0,0249^{*2}$ ,  $p=0,0116^{*3}$ ). Szignifikáns különbség mutatkozott a HbA<sub>1c</sub>-szintekben ( $p=0,0017^{*4}$ ). A khi-négyszet próba: 8,7069 ( $p=0,033^{*6}$ ) LGA-arányokra különböző alpopulációk szerint.

elindításának esélyére a GDM diagnózisát követően, különösen a terhesség előtti BMI-érték alapján nagy kockázatúnak tartott populációban.<sup>38</sup> A BMI-dependencia lehetősége az alapján merült fel, hogy egy metaanalízis szerint az *MTNR1B* rs10830963/G allél hatása a GDM kialakulására is BMI-függő módon jön létre: a genetikai hatás nem kimutatható azokban a tanulmányokban, ahol a vizsgálati populáció terhesség előtti átlagos BMI-értéke 25 kg/m<sup>2</sup> alatti.<sup>15</sup>

**3. táblázat. A terhesség előtti BMI és az *MTNR1B* rs10830963/G kockázati allél hordozása közötti interakciós hatás az AIT kezelés elindításának kockázatára magyar GDM-es betegekben (logisztikus regressziós modell)<sup>38</sup>**

A genetikai hatásnagyságok és az OR, valamint a p-értékek a logisztikus regressziós modellből származnak, amit domináns genetikai modellel a terhesség előtti BMI-küszöbérték lépcsőzetes emelése által kialakított GDM-alcsoportokra vonatkoztatva számoltunk. Az így kialakított alcsoportokon belül a BMI-értéket folyamatos változóként, az *MTNR1B* rs10830963 genotípust pedig bináris adatként használtuk. A logisztikus regressziós modell szignifikáns genetikai hatást jelzett az AIT-elindítási esélyekre vonatkozóan GDM-es betegekben terhesség előtt BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> érték esetén, de a legjobb szignifikanciaszintet terhesség előtti BMI  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup> küszöbértéknél találtuk. Az OR-értékek meredek (nem lineáris) emelkedését figyelhetjük meg a terhesség előtt BMI-küszöbérték lépcsőzetes emelésével egyidejűleg.

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Genetikai hatásnagyság	OR	p-érték	GDM-es betegek száma
≥20	0,544	1,722	0,0707	193
≥21	0,626	1,870	0,0548	177
≥22	0,628	1,874	0,0605	160
≥23	0,627	1,871	0,0642	141
≥24	0,563	1,756	0,1072	126
≥25	0,694	2,001	0,0642	108
≥26	0,736	2,088	0,0550	104
≥27	0,850	2,341	0,0369	89
≥28	1,134	3,108	0,0155	73
≥29	1,713	5,548	0,0040	63
≥30	1,592	4,912	0,0076	54
≥31	1,801	6,057	0,0127	46
≥32	2,705	14,951	0,0198	33
≥33	3,298	27,052	0,0319	26
≥34	2,726	15,274	0,0526	21
≥35	2,166	8,726	0,0962	18

Ennek alapján feltételeztük, hogy a magasabb terhesség előtti BMI-vel rendelkező betegekben a terhesség 3. trimeszterére jellemző élettani változásokat meghaladó mértékben emelkedő IR azt eredményezi, hogy a béta-sejtek kevésbé képesek lépést tartani a növekvő inzulinigénnyel, és ez a jelenség nemcsak a betegség kialakulásának kockázatát fokozza, hanem azt is, hogy az ilyen betegek nagyobb arányban igényelnek exogén inzulint.

Hipotézisünket egy post hoc analízisben vizsgáltuk, ahol 211 – az eredeti EFSD nemzetközi vizsgálatban is részt vevő – magyar GDM-es beteg adatait elemeztük, a klinikai adatokat a 2. táblázatban tüntettük fel.<sup>38</sup>

Eredeti adatbázisunkból<sup>27</sup> az *MTNR1B* rs10830963 genotípusra vonatkozó adatokat kinyertük, majd logisztikus regressziós módszerrel és a BMI-küszöb lépcsőzetes emelésével meghatároztuk azt a terhesség előtti BMI-küszöbértéket, ahol az *MTNR1B* rs10830963/G allél hordozásának hatása az antenatalis inzulinkezelésre a legjobb szignifikancia-értéket eredményezi.

A post hoc analízis megkezdésének időpontjában az EFSD vizsgálatba való betegbevonás már befejeződött, és minden GDM-es résztvevő szülés után volt, így sem az orvos, sem a beteg nem értesült az *MTNR1B* rs10830963 genotípusról a GDM kezelése alatt, ezért a genetikai információ a klinikai döntéseket elviekben sem befolyásolhatta. Az inzulinkezelés elindítása a vizsgálatban az MDT 2011-es szakmai ajánlása<sup>39</sup> alapján történt (az orvosi táplálkozásterápia és életmódváltás bevezetését követő 2 hetes glykaemiás célértékek [éhome: 5,3 mmol/l, 1 h:  $\leq 7,0$  mmol/l, 2 h:  $\leq 6,7$  mmol/l] elérésének figyelembevételével). Az *MTNR1B* rs10830963/G allél hordozása (OR: 5,2, p=0,02 [ $\chi^2$ -teszt], statisztikai erő=0,53) hatását a 29 kg/m<sup>2</sup>-es terhesség előtti BMI-küszöbérték felett találtuk a leginkább szignifikánsnak GDM-es betegekben (3. táblázat).

A statisztikai erő 10000 bootstrap alkalmazása mellett elérte a 0,77-et 27 kg/m<sup>2</sup>-es terhesség előtti BMI-küszöbérték választása esetén, amikor a hatás a logisztikus regressziós modellben még mindig szignifikáns volt, de a khi-négyzet próba szerint már nem.

Amikor az *MTNR1B* genotípust és az éhome plazmaglukózértékeket egybefoglalva végeztük az analízist, akkor a *MTNR1B* rs10830963/G allél hordozás

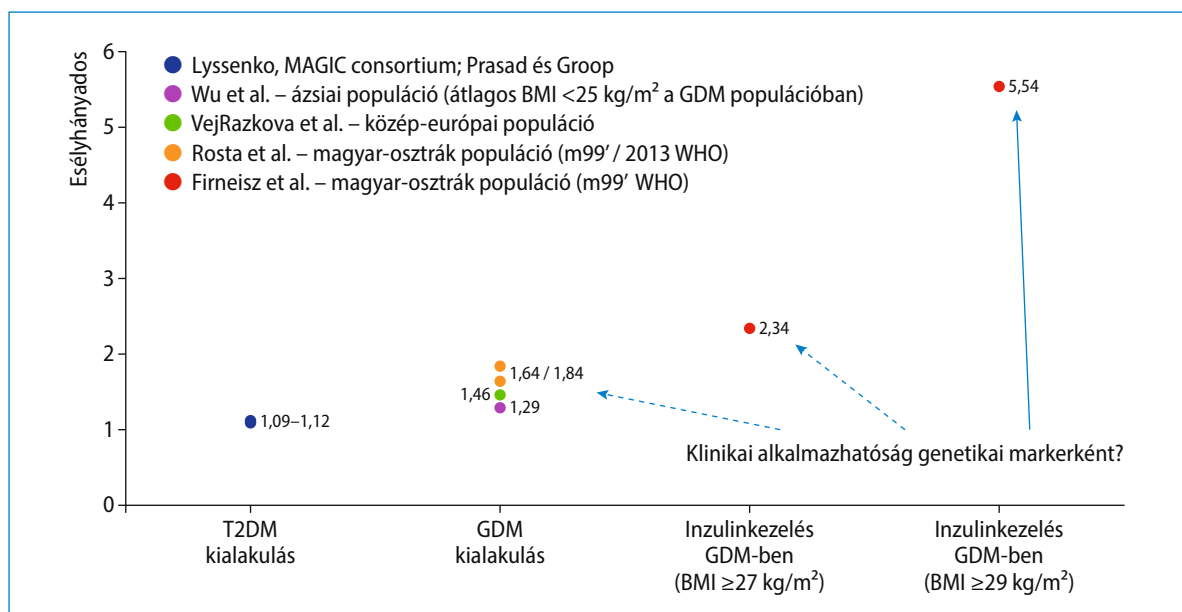
hatása az AIT megkezdésére a statisztikailag nem szignifikáns szintre esett (OR: 2,54,  $p=0,06$ ), és az FPG hatása szignifikáns volt (OR: 2,43,  $p=0,0003$ ) abban az esetben, ha az egész GDM-es populációt BMI-alapú felosztás nélkül elemeztük. Ezzel – statisztikai értelemben – azt lehetett bizonyítani, hogy az éhomi PG-érték ún. mediátor (vagy [a genetika és az inzulinkezelés közti] közbeeső, „intervening”) változó az egész analízis tekintetében.<sup>40</sup>

Ugyanakkor, ha a GDM-es betegek csoportját felosztottuk terhesség előtti BMI-szerint definiált alcsoportokra, akkor a következőket találtuk: a genetika nem, de az FPG-érték szignifikáns prediktora az inzulinkezelésnek (anyai életkorhoz igazított OR: 2,34,  $p=0,01$ ) az alacsonyabb BMI-jű (<29 kg/m<sup>2</sup>) GDM-es alcsoportban, ezzel szemben a magas BMI-jű ( $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup>) alcsoportban az MTNR1B rs10830963/G allél hordozásának volt szignifikáns hatása (OR: 14,15,  $p=0,01$ ) az AIT megkezdésére, és az FPG hatása statisztikailag már nem bizonyult szignifikánsnak.

Klinikusi szempontból felmerül a kérdés, hogy vajon miért lehet ilyen nagy mértékben

különböző az MTNR1B rs10830963/G kockázati allél genetikai hatásnagysága a különböző CH-anyagszere zavarak kialakulását, illetve annak kezelését illetően (1. ábra).

1. A terhesség előtti BMI emelkedése az MTNR1B rs10830963/G genetikai hatásának nem lineáris, meredek növekedését eredményezi. Ezt támasztja alá, hogy genetikai hatás nem alakul ki/nagyon kis mértékű, ha a terhesség előtti BMI 25 kg/m<sup>2</sup> alatti.<sup>30</sup>
2. A terhesség alatt emelkedett melatonin szintek is magyarázhatják az MTNR1B rs10830963/G genetikai hatását. Ázsiai várandósokban az éjjeli melatonin szintek a 24. héttől kezdődően a terhesség végéig folyamatos és gyors emelkedést mutatnak, ami a terhesség végére a 24. heti koncentrációnak a 3-4-szeresét jelenti, majd szülést követően azonnal a terhesség előtti szintre esnek vissza.<sup>41</sup> Feltételezzük, hogy a magas ligandkoncentráció (a melatonin–MT2 receptor jelrendszeren keresztül) ebben a terhességi időszakban megsokszorozza az MTNR1B génvariánsához társuló



**1. ábra.** Az MTNR1B rs10830963/G allél hordozásának hatása: esélyhányadosok klinikai entitások szerint. A genetikai markerek klinikai alkalmazásában jelenleg még nincsenek konszenzussal definiált OR küszöbértékek, ugyanakkor egy marker klinikai alkalmazhatóságát várhatóan a kockázati allél frekvencia és a genetikai hatásnagyság határozza majd meg. (Minden feltüntetett BMI-küszöbérték a terhesség előtt BMI-re vonatkozik.)

patológiás hatást. A 2-es típusú diabetes mellitus GWAS vizsgálatokban azonosított kockázati génvariánsai túlnyomó többsége nem a receptorgénekben, vagy az ahhoz közeli régióban található.<sup>42</sup> Ebből a szempontból tehát a GDM és a 2-es típusú diabetes mellitus nem tekinthető azonos genetikai entitásnak.

3. Egyre jellemzőbb a klasszikus klinikai kockázati tényezők, mint a magasabb életkor<sup>14</sup> és a nagyobb terhesség előtti testtömegindex (BMI)<sup>15</sup> jelenléte, ami a 3. trimeszterben a fiziológiásan is jellemző IR-emelkedést meghaladó mértékű IR-növekedéshez vezet. Az *MTNR1B* rs10830963 kockázati genotípushoz társuló béta-sejt-diszfunkció következtében – egy kritikus IR-küszöbérték felett – mind a betegség kialakulása, mind az exogén inzulin használata szempontjából kockázatfokozódás jön létre.
4. Az *MTNR1B* rs10830963/*G* kockázati génvariáns hatással van az életmód- és a diétás kezelés hatékonyságára is várandósokban: A jelenség magyarázhatja, hogy miért találtunk ilyen nagy mértékű (OR >5) genetikai hatást GDM-ben az inzulinkezelésre vonatkozóan. Egy finn munkacsoport vizsgálata szerint az életmód- és a diétás kezelés a 13. héttől a 24–28. terhességi héten végzett rutin OGTT-ig azoknál a nőknél volt hatékony a GDM-prevenció szempontjából, akik nem hordozták az *MTNR1B* rs10830963 kockázati *G* allélt.<sup>43</sup> Az eredmények nagyfokú hasonlóságára utal, hogy a vizsgálatot nagy kockázatú terhes nőkben (BMI >30 kg/m<sup>2</sup> és/vagy GDM a kórelőzményben) végezték, és a korai intervenciót követően a GDM kialakulásának kockázata az rs10830963/*G* allélt hordozókban 6,2-szeresére emelkedett a kockázati allélt nem hordozókhoz képest. A közelmúltban egy további vizsgálat is megerősítette, hogy várandósság idején az *MTNR1B* rs10830963/*G* allélnak szerepe van a gén-életmód/táplálkozás interakcióban, ennek hatása van a GDM kialakulásának kockázatára is.<sup>44</sup>

Egyes génvariánsok társulása pontosan definiált betegség-alfenotípusokkal klinikai szempontból lényeges. A „precíziós” medicina éra közeledtével várható, hogy a genetikai információ segítséget nyújthat a terápiás döntéshozatalban.<sup>45</sup>

Tudomásunk szerint jelenleg nincs olyan általánosan elfogadott klinikai irányelv, amely meghatározná, hogy egy prediktív genetikai markert diagnosztikai vagy terápiás döntéstámogatási céllal milyen hatásnagyság felett és milyen egyéb kritériumok teljesülése esetén kellene/lehetne alkalmazni a rutin betegellátásban. A precíziós medicinában való alkalmazhatóság szempontjából két tényező várhatóan kiemelkedő jelentőségű: a kockázati allél frekvenciája az adott populációban és a genetikai hatás nagysága (pl. OR-érték). Az *MTNR1B* rs10830963/*G* allél frekvenciája a 1000 Genomes adatbázis szerint jelenleg az átlagos európai populációban 29% (GRCh38 referenciagenom: [http://ensembl.org/Homo\\_sapiens/Info/Index](http://ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index)), a saját adataink szerint a magyar-osztrák GDM-es populációban 36% (BMI-küszöb nélkül), terhesség alatt normális OGTT-értékekkel rendelkező nőkben pedig 28%<sup>27</sup> (ami a betegség előfordulásra súlyozottan az átlagos magyar-osztrák populációban is 29%-nak adódik [a közép-európai régió országai a 1000 Genomes programban nem vettek részt, ezért ez populációgenetikai szempontból is új adatnak tekinthető<sup>27</sup>]). Ennek megfelelően az rs10830963/*G* kockázati allélt a magyar/osztrák nők 49,6%-a, azaz közel minden második nő hordozza, az OR-értékek alapján pedig úgy véljük, hogy az 5 feletti OR-érték már a klinikai alkalmazhatóság szempontjából is figyelmet érdemelhet (1. ábra).

### Az *MTNR1B* rs10830963 génvariáns molekuláris patológiája

Az *MTNR1B* gén a melatonin hormon két nagy affinitású receptora közül az egyiket, az 1B típusú melatoninreceptort (vagy MT2 receptor) kódolja. Az *MTNR1B* gén rs10830963 variánsa egy ún. intronvariáns, ami azt jelenti, hogy a kockázati *G* allél jelenléte nem hoz létre aminosavcserevel járó változást az MT2 receptorban. A melatonin az inzulinszekréció cirkadián ritmusának szabályozásán és az inzulin elválasztásának gátlásán keresztül befolyásolja a glukóz metabolizmusát. Ennek a szabályozási zavarnak több feltételezett és részben igazolt molekuláris mechanizmusa létezik.

Az egyik elmélet szerint a hasnyálmirigy béta-sejtjen megjelenő MT2 receptor (G-proteinhez kapcsolt receptorcsalád, GPCR) aktiválódása a



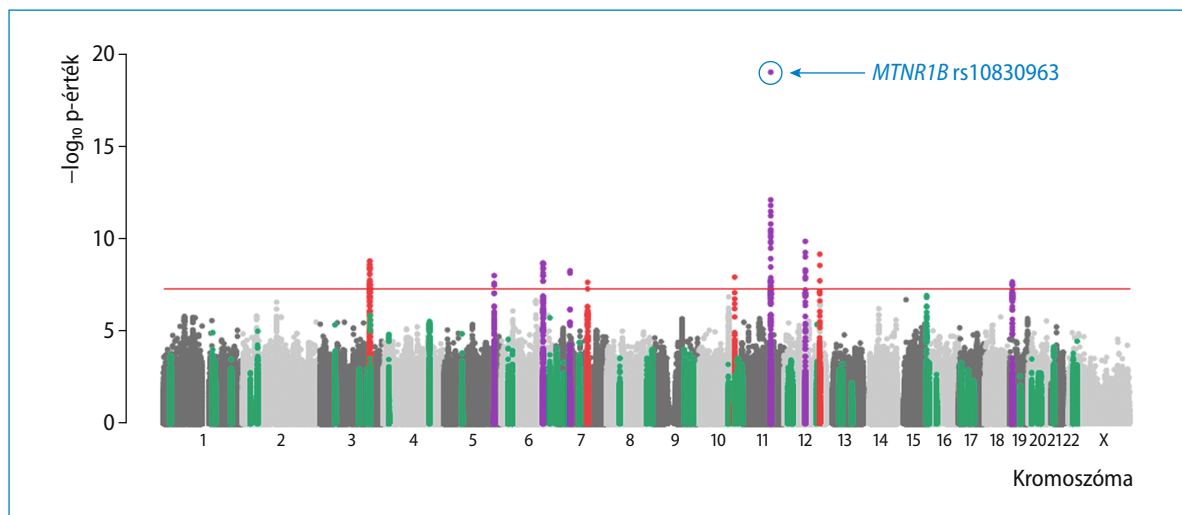
tobozmirigy szekréciója következtében éjjel magas melatonin szintek miatt jön létre, ami az adenilát-cikláz enzim gátlásán és a csökkent ciklikus AMP (cAMP) képződésén keresztül a proteinkináz A (PKA) csökkent aktiválásához vezet. A csökkent PKA aktivitás pedig – megfelelő intracelluláris Ca-szignál mellett is – csökkent inzulinsekrecióval eredményez az éjjeli órákban.<sup>46</sup> (Egyes interpretációk szerint ez a mechanizmus az életani szabályozás részeként az éjjeli órákban számottevően csökkenő kortizolhatás következtében fennálló hypoglykaemia-kockázat kivédését hivatott segíteni). Az *MTNR1B* rs10830963 génvariáns *G* kockázati allél hordozása pedig az *MTNR1B*-mRNS felszabályozását eredményezi, ami feltételezések szerint MT2 receptorfehérje fokozottabb expresszióját eredményezi a béta-sejteken, ami az inzulinsekreció gátlásának felerősödéséhez vezet. Az rs10830963 intronvariáns *G* allél egy olyan de novo felismerő motívumot hoz létre, amely megfelel a NEUROD1 és más transzkripciósfaktorok konszenzusszekvenciáinak, amelyen keresztül – in vitro – FOXA2-kötött enhancer aktivitás fokozódás jön létre a szigeteredetű sejtekben, így jön létre az *MTNR1B* receptor mRNS-ének fokozottabb kifejeződése és a béta-sejt-diszfunkció.<sup>3,47</sup>

A másik elmélet azzal érvel, hogy az *MTNR1B*-mRNS szintje extrém alacsony mind egy sejt

transzkriptom profilozással,<sup>48</sup> mind standard RNS-szekvencia-analízissel (RPKM [reads per kilobase of transcript per million mapped reads] score <1),<sup>49</sup> sőt teljesen hiányozhatnak is a primer béta-sejtekben,<sup>50</sup> továbbá humán szigetekben az MT2 fehérje expresszióját sem tudták kimutatni sem Western-blot, sem más megbízható proteomikai módszerrel. A kockázati *G* allél hordozókban a csökkent inzulinválaszt továbbra is meghatározónak tartják – de a közvetlen béta-sejt-patológia helyett inkább a központi szabályozás/cirkadián ritmus zavarát valószínűsítik.<sup>7</sup> A közelmúltban arról is beszámoltak, hogy az *MTNR1B* rs10830963 génvariáns a melatoninsekreció cirkadián dinamikáját változtatja meg.<sup>51</sup>

A kockázati génvariáns hatásának kialakulására vonatkozó különböző élettani/kórtani elméletek helyenként ellentmondásosak, a kérdés további feltárását igénylik. Ugyanakkor itt is kiemeljük, hogy az *MTNR1B* rs10830963 génvariánshoz asszociált 2-es típusú DM és (még nagyobb genetikai hatásmagysággal a) GDM kialakulására vonatkozó klinikai kockázattöbblet mára egyöntetűen elfogadottá vált az irodalomban.

A jelen közlemény szerzői még azt a lehetőséget sem tartják teljesen elvethetőnek, hogy az *MTNR1B* rs10830963 genotipizálás – a különösen erős klinikai asszociációk (1. és 2. ábra) miatt



**2. ábra.** 8723 755 anyai autoszomális SNP és 17 352 anyai X-kromoszómán lévő SNP (MAF >1% minden esetben) születési súllyal való asszociációjának Manhattan plotja 86 577 nő részvételével (metaanalízis)<sup>53</sup>

– hamarabb hozhat klinikai előnyt a GDM-es betegek precíziós medicina alapú gondozása részeként, minthogy minden részletre kiterjedően megértenénk a pontos kórtani folyamatokat (táplálási analógiaként említhető, hogy a metformin sikeres klinikai gyakorlati alkalmazása ellenére a hatásmechanizmus a mai napig nem minden részletében feltárt, továbbra is intenzív kutatás tárgya).

### Összefoglalva

Az *MTNR1B* gén egy gyakori variánsának (rs10830963) *G* allél hordozása a leggyakoribb anyagcsere-zavarok közül a 2-es típusú diabetes mellitus és a GDM kialakulása szempontjából jelent kockázatot. A kockázat-növekedés valószínűleg a korai inzulinválasz béta-sejt-diszfunkcióhoz társuló romlásával magyarázható. Az *MTNR1B* rs10830963-hez kapcsolt genetikai kockázat mértéke azonban a két kórfőmában különböző: a GDM kialakulása szempontjából ugyanannak a *G* allélnek a hordozása – mind saját (magyar-osztrák),<sup>27</sup> mind a nemzetközi irodalmi adatok<sup>30,35</sup> szerint – lényegesen magasabb kockázatot jelent, mint a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulására nézve.

Terhességben a rutin OGTT során mért éhomi PG-érték az AIT ismert prediktora GDM-ben.<sup>52</sup> Ebből a szempontból azonban kiemelhető, hogy elemzésünkben az *MTNR1B*-genetika nem, de az FPG-érték jó prediktora volt az inzulinkezelésnek GDM-ben, de csak alacsonyabb terhesség előtti BMI-értékek esetén. Ezzel szemben, magasabb BMI esetén az *MTNR1B* rs10830963/*G* allél hordozásának volt szignifikáns hatása az AIT megkezdésére és az FPG hatása már nem bizonyult szignifikánsnak. Eredményeinkkel egybevételesen, de attól függetlenül más szerzők is közöltek olyan eredményeket, amelyek szerint (európai populációban) az *MTNR1B* rs10830963/*G* kockázati allél hordozása szignifikánsan csökkentette a korai orvosi táplálkozástérápiára és az életmód-intervencióra adott klinikai választ magas kockázatú terhesek populációjában, és a leírt genetikai hatás nagysága is hasonló volt az általunk bemutatott hatásnagysághoz.<sup>38,43</sup>

Tekintettel az *MTNR1B* rs10830963 kockázati allél magas előfordulási gyakoriságára (házánkban hozzávetőlegesen minden második nő *G*

allélhordozó) és az inzulinkezelésre vonatkoztatott genetikai hatásnagyságra (OR >5 terhesség előtt BMI  $\geq 29$  kg/m<sup>2</sup> esetén) a génvariáns kimutatása a precíziós medicina alapú terápiás döntéstámogató rendszerek tényleges részévé válhat a GDM-esek gondozásában a jövőben.

Az *MTNR1B* rs10830963 génvariáns terhesség alatti kiemelt jelentőségére utal az a közelmúltbeli közlemény is, amely a 86577 nő részvételével zajló GWAS vizsgálat eredményeiről számol be (2. ábra).<sup>53</sup> A szerzők olyan egy pontos anyai génvariánsokat azonosítottak, amelyek a leszármazottaik születési súlyával hozhatók kapcsolatba.

A 8723755 autoszomális SNP közül az *MTNR1B* rs10830963 variáns mutatta a legszorosabb összefüggést a születési súllyal. Álláspontunk szerint ez felveti annak a lehetőségét, hogy a GWAS vizsgálatba jelentősebb számban kerülhettek be nem azonosított és nem kezelt GDM-es betegektől származó DNS-minták, és az ahhoz társuló nagyobb születési súly (macrosomia/LGA?) következtében alakult ki ez az asszociáció. A GWAS vizsgálati DNS-minták több mint a fele a UK Biobankból származott, ahol nincs a teljes populációra kiterjedő, 75 g-os OGTT alapú rutin GDM-szűrő vizsgálat. Ezt klinikai szempontból további evidenciaként értékelhetjük az *MTNR1B* rs10830963 génvariáns tényleges terhességi hatásairól és a természetes kórlefyásról (natural disease course).<sup>53</sup> Tekintettel arra, hogy a vizsgálatban sem a GDM jelenlétére, sem a terhességi glykaemiára nem igazították a neonatalis születési súllyal mint vizsgálati végponttal kapcsolatos anyai genetikai eredményeket, továbbá mert a születési súly és a macrosomia/LGA között (klinikai GDM szövődmény) szoros kapcsolat valószínűsíthető, így ez a nagy esetszámmal végzett megfigyelés<sup>53</sup> – orvosi jelentés szerint – megerősítheti a GDM inzulinkezelésére vonatkozó saját megfigyeléseinket is.<sup>38</sup>

### Köszönetnyilvánítás

A hivatkozott magyar-osztrák vizsgálatban résztvevő külföldi kollégák (Prof. A. Kautzky-Willer, Dr. J. Harreiter, Prof. D. Bancher-Todesca) és a statisztikai elemzést végző matematikus (Németh László) áldozatos munkáját ezúton is köszönjük. A vizsgálatot az EFSD New Horizons pályázat finanszírozta.

## Irodalom

- Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burt NP, de Bakker PI, Chen H, et al.: Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007; 316: 1331-1336. doi:10.1126/science.1142358
- Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, Saxena R, Soranzo N, Thorleifsson G, et al.: Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Genet* 2009; 41: 77-81. doi:10.1038/ng.290
- Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spegel P, et al.: Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet* 2009; 41: 82-88. doi:10.1038/ng.288
- Sparso T, Bonnefond A, Andersson E, Bouatia-Naji N, Holmkvist J, Wegner L, et al.: G-allele of intronic rs10830963 in MTNR1B confers increased risk of impaired fasting glycemia and type 2 diabetes through an impaired glucose-stimulated insulin release: studies involving 19,605 Europeans. *Diabetes* 2009; 58: 1450-1456. doi:10.2337/db08-1660
- Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al.: Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010; 42: 579-589. doi:10.1038/ng.609
- Langenberg C, Pascoe L, Mari A, Tura A, Laakso M, Frayling TM, et al.: Common genetic variation in the melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) is associated with decreased early-phase insulin response. *Diabetologia* 2009; 52: 1537-1542. doi:10.1007/s00125-009-1392-x
- Bonnefond A, Froguel P: Disentangling the Role of Melatonin and its Receptor MTNR1B in Type 2 Diabetes: Still a Long Way to Go? *Curr Diab Rep* 2017; 17: 122. doi:10.1007/s11892-017-0957-1
- Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proenca C, Sparso T, Holmkvist J, Marchand M et al.: A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2009; 41: 89-94. doi:10.1038/ng.277
- Zheng C, Dalla Man C, Cobelli C, Groop L, Zhao H, Bale AE, et al.: A common variant in the MTNR1b gene is associated with increased risk of impaired fasting glucose (IFG) in youth with obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 1022-1029. doi:10.1002/oby.21030
- Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, et al.: New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010; 42: 105-116. doi:10.1038/ng.520
- Hong KW, Chung M, and Cho SB: Meta-analysis of genome-wide association study of homeostasis model assessment beta cell function and insulin resistance in an East Asian population and the European results. *Mol Genet Genomics* 2014; 289: 1247-1255. doi:10.1007/s00438-014-0885-6
- Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Shimada A, Ikenoue S, Kadohira I, et al.: Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J* 2010; 57: 973-980. doi:10.1507/endocrj.K10E-231
- Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, et al.: Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care* 1997; 20: 1717-1723. doi:10.2337/diacare.20.11.1717
- Ferrara A: Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): S141-146. doi:10.2337/dc07-s206
- Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, et al.: Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 2070-2076. doi:10.2337/dc06-2559a
- Winkler G, Hajos P, Dömötöri J, Zsolnay Cs, Intódy Zs: Tesztreggeli vagy orális glukóztérhelés a gestációs diabetes mellitus kóriszmérésében? *Magyar Belorv Arch* 1995; 48: 169-171.
- Egyed J, Csákány MGy, Oláh J Turi Zs: A cukorbetegséggel szövődött terhesség gondozásának elvi kérdései (szülészeti szempontok). *Magyar Nőorvosok Lapja* 1996; 59: 449-452.
- Pátkay J, Varga Szabó L, Medve L: Gestációs diabétesz szűrés Dunajvárosban. Tíz év eredményei, tapasztalatai. *Magy Belorv Arch* 1997; 50: 635-639.
- Baranyi É: Terhesség és diabétesz (In: Baranyi É, Békefi D, Fövényi J [szerk.]: *Diabetes mellitus: Tények és adatok*, Melánia Kiadó, Budapest, 1998.) pp. 185-198.
- Kerényi Zs, Bosnyák Zs, Péterfalvi A: A gestációs diabetes előfordulási gyakorisága: validált, teljes körű hazai szűrés három éves eredményei. *Magy Belorv Arch* 2011; 64: 349-356.
- Tamás Gy, Kerényi Zs: Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(Suppl 2): S400-411. doi:10.1055/s-2001-18598
- Kerényi Zs, Péterfalvi A, Bosnyák Zs, Madarász E, Tabák GyA, Szánthó J, et al.: A gestációs diabetes incidenciája validált teljes körű szűrés alapján. *Diabetologia Hungarica* 2004; 12(Suppl. 1): 72.
- Kun A: Gestációs diabetes előfordulása Tolna megyében 2000-ben. *Diabetologia Hungarica* 2006; 14: 235-240.
- American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: s5-s10. doi:10.2337/diacare.27.2007.S5
- World Health Organization: Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. WHO, 2013. [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85975/WHO\\_NMH\\_MND\\_13.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85975/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf)
- Lauenborg J, Grarup N, Damm P, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Pedersen O, et al.: Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 145-150. doi:10.1210/jc.2008-1336
- Rosta K, Al-Aissa Z, Hadarits O, Harreiter J, Nadasdi A, Kelemen F, et al.: Association study with 77 SNPs confirms the robust role for the rs10830963/G of MTNR1B variant and identifies two novel associations in gestational diabetes mellitus development. *PLoS One* 2017; 12: e0169781. doi:10.1371/journal.pone.0169781
- Williams MA, Qiu C, Dempsey JC, Luthy DA: Familial aggregation of type 2 diabetes and chronic hypertension in women with gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med* 2003; 48: 955-962.
- Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A: Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes* 2005; 54: 275-283. doi:10.2337/diabetes.54.1.275
- Wu L, Cui L, Tam WH, Ma RC, Wang CC: Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 30 539. doi:10.1038/srep30539
- Wang Y, Nie M, Li W, Ping F, Hu Y, Ma L, et al.: Association of six single nucleotide polymorphisms with gestational diabetes mellitus in a Chinese population. *PLoS One* 2011; 6: e26953. doi:10.1371/journal.pone.0026953
- Kim JY, Cheong HS, Park BL, Baik SH, Park S, Lee SW, et al.: Melatonin receptor 1 B polymorphisms associated with the risk of gestational diabetes mellitus. *BMC Med Genet* 2011; 12: 82. doi:10.1186/1471-2350-12-82
- Li C, Qiao B, Zhan Y, Peng W, Chen ZJ, Sun L, et al.: Association between genetic variations in MTNR1A and MTNR1B genes and gestational diabetes mellitus in Han Chinese women. *Gynecol Obstet Invest* 2013; 76: 221-227. doi:10.1159/000355521

34. Deng Z, Su Q, Chen Y, Xiang M, Li X: Association of genetic variant rs10830963 of melatonin receptor 1B gene in women with gestational diabetes mellitus. *Zhonghua Wei Chan Yi Xue Za Zhi* 2011; 14: 666-669.
35. Vejrazkova D, Lukasova P, Vankova, M, Vcelak J, Bradnova O, Cirmanova V, et al.: MTNR1B Genetic Variability Is Associated with Gestational Diabetes in Czech Women. *Int J Endocrinol* 2014: 508 923. doi:10.1155/2014/508923
36. Junior JP, Frigeri HR, Dos Santos-Weiss IC, de Souza EM, Rego FG, Picheth G, et al.: The MTNR1B gene polymorphism rs10830963 is associated with gestational diabetes in a Brazilian population. *Gene* 2015; 568: 114-115. doi:10.1016/j.gene.2015.05.024
37. Liu Q, Huang Z, Li H, Bai J, Liu X, Ye H: Relationship between melatonin receptor 1B (rs10830963 and rs1387153) with gestational diabetes mellitus: a case-control study and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 294: 55-61. doi:10.1007/s00404-015-3948-y
38. Firneisz G, Rosta K, Al-Aissa Z, Hadarits O, Harreiter J, Nadasdi A, et al.: The MTNR1B rs10830963 variant in interaction with pre-pregnancy BMI is a pharmacogenetic marker for the initiation of antenatal insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1-13. (pii: E3734). doi:10.3390/ijms19123734
39. Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G: A Magyar Diabetes Társaság Szakmai Irányelve: A Diabetes Mellitus Körismézése. A Cukorbetegség Kezelése és Gondozása Felhívókorban: Diabétesz és terhesség. *Diabetologia Hung* 2011; 19(1. Suppl.): 62-65.
40. Katz MH: *Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians*. Cambridge University Press, 2. kiadás. 2006; pp. 75-77.
41. Nakamura Y, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, et al.: Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res* 2001; 30: 29-33. doi:10.1034/j.1600-079X.2001.300104.x
42. Prasad RB, Groop L: Genetics of type 2 diabetes-pitfalls and possibilities. *Genes (Basel)* 2015; 6: 87-123. doi:10.3390/genes6010087
43. Grotenfelt NE, Wasenius NS, Rono K, Laivuori H, Stach-Lempinen B, Orholm-Melander M, et al.: Interaction between rs10830963 polymorphism in MTNR1B and lifestyle intervention on occurrence of gestational diabetes. *Diabetologia* 2016; 59: 1655-1658. doi:10.1007/s00125-016-3989-1
44. Popova PV, Klyushina AA, Vasilyeva LB, Tkachuk AS, Bolotko YA, Gerasimov AS, et al.: Effect of gene-lifestyle interaction on gestational diabetes risk. *Oncotarget* 2017; 8: 112024-112035. doi:10.18632/oncotarget.22999
45. Florez JC: Precision medicine in diabetes: Is it time? *Diabetes Care* 2016; 39: 1085-1088. doi:10.2337/dc16-0586
46. Persaud SJ, Jones PM: A wake-up call for type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2016; 375: 1090-1092. doi:10.1056/NEJMcibr1607950
47. Gaulton KJ, Ferreira T, Lee Y, Raimondo A, Magi R, Reschen ME, et al.: Genetic fine mapping and genomic annotation defines causal mechanisms at type 2 diabetes susceptibility loci. *Nat Genet* 2015; 47: 1415-1425. doi:10.1038/ng.3437
48. Segerstolpe A, Palasantza A, Eliasson P, Andersson EM, Andreasson AC, Sun X, et al.: Single-cell transcriptome profiling of human pancreatic islets in health and type 2 diabetes. *Cell Metab* 2016; 24: 593-607. doi:10.1016/j.cmet.2016.08.020
49. Thomsen SK, Ceroni A, van de Bunt M, Burrows C, Barrett A, Scharfmann R, et al.: Systematic functional characterization of candidate causal genes for type 2 diabetes risk variants. *Diabetes* 2016; 65: 3805-3811. doi:10.2337/db16-0361
50. van de Bunt M, Manning Fox JE, Dai X, Barrett A, Grey C, Li L, et al.: Transcript expression data from human islets links regulatory signals from genome-wide association studies for type 2 diabetes and glycemic traits to their downstream effectors. *PLoS Genet* 2015; 11: e1005694. doi:10.1371/journal.pgen.1005694
51. Lane JM, Chang AM, Bjonnes AC, Aeschbach D, Anderson C, Cade BE, et al.: Impact of common diabetes risk variant in MTNR1B on sleep, circadian, and melatonin physiology. *Diabetes* 2016; 65: 1741-1751. doi:10.2337/db15-0999
52. Barnes RA, Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, Wong VW, Smart CE, et al.: A novel validated model for the prediction of insulin therapy initiation and adverse perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2016; 59: 2331-2338. doi:10.1007/s00125-016-4047-8
53. Beaumont RN, Warrington NM, Cavadino A, Tyrrell J, Nodzinski M, Horikoshi M, et al.: Genome-wide association study of offspring birth weight in 86 577 women identifies five novel loci and highlights maternal genetic effects that are independent of fetal genetics. *Hum Mol Genet* 2018; 27: 742-756. doi:10.1093/hmg/ddx429

Közlésre érkezett: 2018. december 11.

Közlésre elfogadva: 2019. május 16.

A levelezésért felelős szerző címe:

**Dr. Firneisz Gábor**

Semmelweis Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika  
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

E-mail: firneisz.gabor@med.semmelweis-univ.hu