



Új paradigmák a 2-es típusú diabetes mellitus etiopathogenesisében az anyaméhtől a bélflóráig

**“A jövő nem fogja jóvátenni, amit te a jelenben elmulasztasz.”
(Albert Schweitzer)**

Szabó Mónika

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Marosvásárhelyi Megyei Sürgősségi Klinika

Paradigme noi în etiopatogeneza diabetului zaharat tip 2: de la viața intrauterină până la flora intestinală

În contextul pandemiei de diabet zaharat tip 2 cunoașterea exactă a elementelor etiopatogenetice ale bolii este de o esență primordială pentru o prevenție și un tratament adecvat. În ultimile decenii a devenit evident faptul că insulinoresistența duce la diabet zaharat numai în prezența disfuncției celulare beta, respectiv că etiologia bolii este de fapt multifactorială. Scopul acestei prezentări este trecerea scurtă în revistă a multiplelor elemente etiopatogenetice recunoscute în ultimile decenii, dincolo de insulinoresistență. Diabetul zaharat tip 2 este o boală heterogenă, din punct de vedere al genotipului și al fenotipului. În prezent 62 de locusuri genetice sunt incriminate în etiologie, dar aparent fenomenele epigenetice intrauterine, respectiv acumulate în cursul vieții par să aibă o putere predictivă mai crescută. Hipersecreția de glucagon, obezitatea și disfuncția țesutului adipos, scăderea secreției de incretine, reabsorbția crescută a glucozei la nivel renal, flora intestinală alterată, cât și nu în ultimul rând sistemului nervos central, mai ales hipotalamusul joacă un rol extrem de important în declanșarea acestei boli.

Cuvinte cheie: diabet zaharat tip 2, epigenetică, incretine

Az elmúlt két évtizedben a 2-es típusú cukorbetegség az egyik legtöbbet vizsgált és legtöbbet emlegetett betegséggé lett és ennek oka a látványosan megnövekedett

New paradigms in the etiopathogenesis of type 2 diabetes mellitus: from the womb to the gut microbiota

With the type 2 diabetes pandemic it is essential to fully understand the exact pathogenesis of the disease, in order to establish an adequate prevention and treatment. In the last decades it was well established that insulin resistance will lead to diabetes only in the presence of beta cell failure and a multitude of other elements. The aim of the above presentation is to make a brief review of the emerging multiple causes of type 2 diabetes, beyond insulin resistance. Type 2 diabetes is a disease with great heterogeneity regarding its genotype and phenotype. There are now 62 genetic loci known related to diabetes, but intrauterine, and later epigenetic modifications seem to have a stronger predictive value. Glucagon hypersecretion, decreased incretin levels, obesity and malfunctioning adipose tissue, increased tubular glucose reabsorption, modified gut microbiota, and maybe most importantly the central nervous system, especially the hypothalamus have a very important role in the etiology of diabetes.

Keywords: type 2 diabetes, epigenetics, incretins

prevalenciája, illetve a vele járó magas kardiovaszkuláris rizikó. Az elmúlt 12 év alatt a diabeteses betegek száma világszerte megduplázódott, és a növekedés üteme is a vártnál sokkal gyorsabb. Míg 2000-ben (amikor világszerte 151 millió cukorbeteg tartottak számon) az International Diabetes Federation (IDF) panel 2030-ra 366 millió cukorbeteg jósolt [31], ezt a számot 2013-ban már meghaladtuk (jelenben világszerte 382 millió a

Dr. Szabó Mónika

540075 Marosvásárhely - Tîrgu Mureș,

Bradului utca 23A

E-mail: sztamo@gmail.com

cukorbeteg [32]).

Ugyanakkor az elmúlt évtizedekben felhalmozódott adatok paradigmaváltást eredményeztek a betegség etiopatogenezisére vonatkozóan, és ez nyilván a kezelési stratégiák változását is maga után vonta.

Habár a diabetes mellitus fogalma mindenképpen az inzulinszekréció, illetve -hatás zavarához kötődött, már 1931-ben Falta felveti az inzulinrezisztencia kórélettani jelenségének leírása nyomán, hogy a jelenség a 2-es típusú cukorbetegség legfontosabb oki tényezője, amely a hyperglycaemia kialakulásáért felelős [23]. Bizonyos anyagcserebetegségek (amilyen a diabetes mellitus, a hipertónia, a dyslipidaemia, az elhízás) együttes előfordulására már a XX. század első felének belgyógyászai felfigyeltek. Jellemzően egy diabetológus, Reaven, az aki a Amerikai Diabetológiai Egyesület 1988-as Banting előadásán először nevesíti a tünetegyüttest, jelezvén, hogy az X metabolikus szindróma hátterében az inzulinrezisztencia áll [52]. Kezdetül tehát az orvosi köztudatban a 2-es típusú diabetes mellitus a metabolikus szindróma kulcstényezőjeként szerepelt, illetve a 2-es típusú cukorbetegség legfontosabb etiológiai tényezőjeként az inzulinrezisztenciát tartották számon, annak dacára, hogy DeFronzo már 1988-ban kórélettani triumvirátusról beszél, amelyben a máj fokozott gluconeogenesis és az izomsejtek inzulinrezisztenciája mellett a béta-sejt dysfunctio is jelen van [17]. Az ezt követő évek élettani kutatásai jelzik, hogy béta-sejt dysfunctio elengedhetetlen feltétele a hyperglycaemia kialakulásának az inzulinrezisztencia kontextusában vagy azon kívül, nélküle nincs diabetes, akármilyen súlyos legyen az inzulinrezisztencia, az elhízás [11]. Azonban erre vonatkozóan a köztudatot formáló, döntő tanulmányok a XXI század elején születnek meg.

Ralph DeFronzo az aki a tudomány állásának fejlődésével ismételtelen kiegészíti a fenti 3 tényezős modellt. 1997-ben diszharmóniás quartetről beszél (a zsírsejtek szerepét, a fokozott lipolízist is hangsúlyozva az ethiopathogenesisben), majd a modell szinte évről évre gazdagszik egy-egy újabb elemmel: quintessentialis quintetet emleget (az incretineket is bevonva a képbe), illetve bonyolult sextetet (a Langerhans-szigetek alfa sejtjeinek dysfunctiójával, illetve a kóros glucagon termeléssel egészítve ki a modellt), majd ezt követte a septicidális septet (a vese fokozott glucose reabszorpciós funkcióját is bevonva), és az Amerikai Diabetes Egyesület 2008-as Banting ülésen elhangzó, majd 2009-ben megjelenő modell egy „ominózus etiopatogenetikai oktet”-ről

számol be, amely az előbbi képet a neurotransmitter dysfunctióval egészíti ki [18]. Az elmúlt évek kutatásai a központi idegrendszer szerepét egyre fontosabbnak látatják, olyannyira hogy 2013-ban a Nature-ben megjelent cikk egy duális regulációs modellt javasol, amelyben a defektív inzulin szekréció/hatás mellett egy defektív agyi mechanizmus párhuzamos működését tartja a 2-es típusú diabetes kórélettani okának [57]. Természetesen azóta további játékosok tűntek fel a porondon, a genetika illetve epigenetika, és a bél microbiota kóroktani szerepére egyre több adat van.

Az elmúlt évtizedek genetikai, epidemiológiai, preklinikai és klinikai vizsgálatai egyaránt igazolták, hogy a cukoranyagcserezavar a metabolikus szindróma leggyengébb láncszeme, illetve hogy a 2-es típusú diabetes mellitus egy komplex etiológiájú kórkép, amelynek ethiopathogenesisében az inzulinrezisztencia néha nagyon kis szerepet játszik. Ezzel magyarázható talán, hogy egyáltalán a metabolikus kórkép létjogosultságának a megkérdőjelezése éppen diabetológiai fórumok részéről történt. A szakemberek érvelése értelmében, bizonyos közös kórélettani láncszemek vitathatatlan jelenlétén túlmenően, a metabolikus szindróma fogalmának klinikai haszna kevés, mert nem ad hozzá semmit a kardiovaszkuláris, illetve mortalitás rizikójához, és terápiás opció szempontjából az egyes betegségek rizikó illetve kezelés profiljához [34].

Tekintettel, hogy az elmúlt két évtized az 2-es típusú cukorbetegség kórélettana vonatkozásában az inzulinrezisztencia mellett egyre nagyobb, sőt döntő szerepet tulajdonított egyéb szervek kóros működésének, ezek rövid számbavétele lesz az alábbiakban a szándékom, nem térve ki az izom és májsejt inzulinrezisztenciájára, az obezitás szerepére.

1. A genetikai és epigenetikai tényezők etiológiai szerepe

1.1. Genetika

Szemben a cukorbetegség mintegy 1-2%-át érintő monogenetikus formákkal (ide tartoznak főleg a Hepatocytá Nukleáris Faktor gén mutációiból eredő MODY- maturity onset diabetes of the young- típusú kórformák), a 2-es típusú diabetes mellitus genetikai szempontból egy klasszikusan polietiológiájú kórképnek számít. A 2-es típusú cukorbetegség kialakulásában a genetikai tényezők egyértelműen szerepet játszanak. Ezt

támasztják alá az epidemiológiai megfigyelések, amelyek értelmében a betegségben erős familiális aggregáció figyelhető meg: az egyén diabetogén rizikója 40%-os, ha az egyik szülő cukorbeteg (a rizikó magasabb az édesanya betegségére esetében), és 70 %-os ha mindkét szülő érintett [27]. Az egypetéjű ikrek esetén, ha az egyik testvér megbetegszik a másikonál a diabetes rizikó eléri a 100%-t. Az első fokú rokonok diabetesére esetén jelentkező rizikónövekedés akkor is megfigyelhető, ha az egyén nem a vér szerinti szüleivel, hanem adoptáló családban nő fel [70].

Hasonló jelentőségű a megfigyelés, miszerint azonos körülmények között élő, eltérő etnikumok diabetes rizikója különböző (pl. az Amerikai Egyesült Államokban élő spanyolok és afroamerikaiak cukorbetegség-rizikója nagyobb mint a kaukazoid populációé)[25].

Az elmúlt évtizedek vizsgálatai, és főleg a human genom feltérképezése után a széleskörű genom-szintű asszociációs vizsgálatok (GWAS = genom-wide association study) elvégzése óta egyre több 2-es típusú diabetesre hajlamosító gén, vagy gén-polimorfizmus került felismerésre. A GWA tanulmányok több millió genetikai variánszt tesztelnek le a beteg és nem beteg populációban. Jelenleg körülbelül 62 független diabetogén gén locus ismert, és ahogy ez a körélettani heterogenizmusból várható volt, ezen géneknek csak egy része kódolja az inzulinrezisztenciát, illetve a obezitást, jórésztük a béta-sejt funkcióhoz kötött (lásd **1.táblázat**). Ugyanakkor a jelenben ismert genotípusok összesen a betegség 10%-t magyarázzák csak [1, 30]!

Megjegyezzük, hogy az inkriminált genetikai variánsok jelentősége nehezen meghatározható, részben mert egyes genetikai régiók funkciója még nem teljesen ismert, másrészt mert ezek esélyhányadosa (odds ratio) az esetek nagy részében nagyon kicsi, 1,08 – 1,15 között mozog, illetve a gének jó része nem kódoló DNS szakaszban található [65].

Jelen pillanatban a 2-es típusú cukorbetegséggel leginkább összefüggő génmutációk a *HMGA1* (*high mobility group A1*) génhez kötöttek. Az általa kódolt azonos nevű protein transzkripciót elősegítő funkciójú. Főleg az inzulinreceptor gén működését befolyásolja, kóros működése ilyenként a receptor szintű inzulinrezisztenciát segíti elő. Ugyanakkor kimutatták hogy az inzulin szignálrendszer sejtbenbelüli normális működésére is hatással van, mivel nukleáris mediátora az inzulin hatásnak, így transzkripciós regulátora az inzulin, az IGF termelésnek illetve a neoglucogenesisnek [13].

TCF7L2 gén az azonos nevű "transcription factor 7-like 2" fehérjét kódolja. A fehérje a WNT szignál rendszer

része, számtalan gén transzkripciós faktora. Több mutációja is szoros összefüggést mutat a diabetes kialakulásával. Szabályozza a proglucagon gén expresszióját és ezáltal a glucagon termelést, illetve az incretin termelésben szerepet játszó géneket is befolyásolja [63].

További fontosabb génhelyek az **1. táblázat**ban láthatóak. Kiemelném az X kromoszómán található *USP9X* gént, amely a C19 peptidase család tagjait kódolja. Az X inaktiváció nem hat rá. Mutációi Turner szindrómában, mentális retardációban is megfigyelhetők.

Relatív magas a diabeteses betegek között a mitokondriális gének B haplocsoportja, ennek jelentősége nem ismert, de felhívja a figyelmet a mitokondriális génállomány és a diabetes összefüggésének jelentőségére [10].

1.táblázat. Néhány fontosabb diabetogén gének [10]:

Génmutáció/polimorfizmus hatás	Gének	OR
Inzulinreceptorhoz, inzulinhatáshoz kötődő transzkripciós faktor	HMGA1	1,34 - 15,8
Csökkent béta-sejt válaszkészség, glucagon, incretin termelést szabályozó transzkripciós faktor	TCF7L2	1,31 - 1,71
Csökkent korai inzulin szekréció, csökkent diacylglycerol kinase, glucokinase termelés	MTNR1B, FADS1, DGKB, GCK	1,04 – 1,07
Szabad zsírsavak kóros metabolizmusa	FSADS1	1,07
Zsírsavagcsere dysregulatio	PPARG	1,11 - 1,17
Glucose-ra adott megfelelő válasz, a K áramlását befolyásoló génhelyek	KCNJ11, KCNQ1 OR	1,08 - 1,23
Megnövekedett inzulin rezisztencia, obezitás	FTO IGF2BP2	1,07 - 1,27
Béta-sejt struktúra	HHEX	1,12 - 1,13
Béta-sejt Zn transzportja, GLUT2 termelés	SLC30A8	1,11 - 1,18
Béta-sejt túlélés	WFS1	1,11 - 1,13
Proteázok termelése	USP9X	1,09-1,27
Ismeretlen	Haplogroup B - mtDNA	1,52

Vassy és munkatársai 3 modellben vizsgálták a génlocusok diabetesre vonatkozó prediktív erejét, csak a kombinált béta-sejt működést befolyásoló génmutációk esetében kimutatható szignifikáns prediktív összefüggés [62].

1.2. Epigenetika

A 2-es típusú diabetes átörökítésének magas százaléka és az etiológiához hozzájáruló gének mindössze 10%-os implikációja közötti különbség magyarázata valószínűleg az epigenetikai hatásokban rejlik. Az epigenetika a stabilan örökletes fenotípussal foglalkozik, amely olyan kromoszóma változásokból ered, melyek nem járnak a DNS szekvencia változásával [9]. Alapvetően a génexpresszió módosulásával járó változó fenotípust magyarázza. A környezeti tényezőknek a szülőkre gyakorolt hatása változásokat okoz az utódok génkifejeződését tekintve. Ez a fejlődési plaszticitás az a folyamat amely során pl. a magzat a környezetéhez in utero adaptálódik. Az élet során jelentkező epigenetikai hatások rögzülnek, a hatás elmúltával is megmaradnak (ez a metabolikus memória)[33].

A génexpresszió attól függ, hogy a DNS mennyire hozzáférhető a különböző transzkripciós faktor számára. A DNS hisztonokra tekeredett formában található, a kromatin alapegységét a nucleosomát alkotva. A histonfarok, a nucleosoma remodelálás a gén transzkripciós lehetőségeit nagyban befolyásolja. Az epigenetika mechanizmusai a DNS metiláció, a hiszton-acetyláció, a mitokondriális DNS változás, microRNS, prionok stb. A DNS metiláció és a hiszton deacetyláció pl. a génexpresszió gátlásában játszik szerepet azáltal, hogy „némává” teszik a gént.

Epigenetikus hatások a szervezet fejlődésének különböző szakaszaiban (intrauterin, kamaszkorban, öregedéskor, stb.) tudnak érvényesülni. Ugyanakkor a környezeti tényezők, mint bizonyos kemikáliák, gyógyszerek, illetve az életmódbeli tényezők, főleg a zsírban gazdag étrend és a fizikai aktivitás, szintén lehet génexpresszió módosító hatású [51].

A változások érintik a keringést, az endokrinológiai folyamatokat, a testsúlyt, befolyásolják bizonyos felnőttkori betegségek (anyagcsere-betegségek, rák, autoimmun betegségek stb.) rizikóját [14, 37].

Az epigenetika magyarázná a Neel által 1962-ben felvetett takarékos, „thrifty” gén elméletet [44, 29] amely szerint a ciklikusan ismétlődő éhínségekkor, a „takarékos gén” elősegítette a túlélést, amennyiben az energiát a glikogén helyett a gazdaságosabb zsír formájában tárolta. Élelmiszerbőségben ez az epigenotípus elhízást, zsíranyagcserezavart, inzulinrezisztenciát okoz.

Intrauterin hatás

Az intrauterin hatás anyagcserebe tegségek esetén különösen fontos, egy életre meghatározódik az obezitás, a cukorbetegség, a metabolikus szindróma kialakulásának

rizikója. Az anyai táplálkozás epigenetikai hatására először epidemiológiai tanulmányok hívták fel a figyelmet. Így a különböző nagy éhínségek idején fogant magzatoknak (Holland éhezés tanulmány 1944-1945, Helsinki 1929-1933,) a kardiovaszkuláris mortalitási, illetve metabolikus szindróma rizikója háromszorosa volt a néhány évvel később születettekhez képest [54, 39]. Az anyai alultápláltság (főleg a terhesség első trimeszterében, és főleg a fehérjehiány) alacsony születési súlyt okoz. A Pdx1 promotor gén a béta-sejt differenciálódás, inzulin szekréció egy kulcs regulációs génje. A fehérjehiányos táplálkozás a Pdx1 transzkripciós faktor elnémulását eredményezi, ez pedig a pancreas béta-sejtjeinek a differenciálódását és ezáltal az inzulin termelést csökkenti [66].

Az anyai túltápláltság, főleg a túl zsíros étkezés szintén epigenetikus hatású, magas születési súlyt eredményez, valamint máj steatosis, atherosclerosis, inzulinrezisztencia, dyslipidaemia, hipertónia kialakulására hajlamossá az egyed felnőtt életében [72].

Patkánykísérletek során a fehérjék, aminosavak, a B vitamin, a folsav különösen fontos epigenetikus hatású tényezőknek bizonyult az intrauterin életszakaszban, ezek hiánya úgy a diabetes mint a rák rizikóját növelték meg az utódban [67].

Bizonyított, hogy a kialakult hatás legalább 3 generációban öröklődik [19].

Az élet során kialakuló epigenetikai hatások

Az élet során kialakuló epigenetikus hatások általában nutrieigenetikus hatások, illetve fizikai aktivitáshoz kötöttek. A kiegyensúlyozott (megfelelő kalória, és fehérjebevitel, zsírszegény) étrend, az aktív életmód jó hatású, magas zsírtartalmú táplálék, táplálékhiány, szedentarizmus kórosan befolyásolja a metabolikus epigenom kialakulását. Maga a magas vércukorszint az UNC13B gén metilációját eredményezi, ez fokozott diacylglycerol (DAG) szintézist indukál, amely a sejt apoptosist gyorsítja. A Sirtuin 1 enzim histone deacetyláló hatású. Ugyancsak a hyperglycaemia gyulladáscitokinek termelődését fokozza, a gyulladáscitokinek állapot viszont histone acetyláló hatású, ez az alacsony fokú gyulladás perpetuálását eredményezi. A circadián ritmust szabályozó génekre (CLOCK gének) a nem megfelelő időpontú, például késő esti, éjszakai táplálkozás, illetve a nem megfelelő alvás bír epigenetikai hatással, következményesen az inzulinrezisztenciát fokozva [53].

Az élet során jelentkező epigenetikai hatások rögzülnek, a hatás elmúltával is megmaradnak a metabolikus memória jóvoltából [24,56].

Egyre inkább egyértelmű, hogy a felnőttkorban kialakuló krónikus megbetegedések (amilyen a diabetes mellitus, az autoimmun betegségek, a rákos megbetegedések) fenotípusa az epigenom, a genom és a környezet együtt-hatásának következménye [48, 47].

A fent említett gének alacsony esélyhányadosa azzal is magyarázható, hogy epigenetikai hatások döntik el mily mértékben lesz aktív egy génrégió, így kimutatott például, hogy az inzulinrezisztenciához köthető gének (PPARGC1A, FTO gén) csökkent expressziója DNS metyláció miatt protektív hatású [59,20]. Az DNS metylációk jó része megnöveli a diabetes kialakulásának valószínűségét, egyesek szerint a DNS metyláltságának mérése akár a diabetes rizikó meghatározására is jó lesz [69].

A mitokondriális epigenetika egy nagyon új fejezetnek számít. DNS metyláció nem csak a nukleáris genomot, hanem a mitokondriális genomot (mtDNS) is érintheti, megváltoztatva annak transzkripcióját. Mint tudjuk a mitochondrium a glucose metabolizmusáért, az oxidatív stressz termékeinek létrehozásáért, kalcium anyagcseréért, sejt apoptosissáért is felelős. Kimutatott, hogy hypoxia indukálta oxidatív stressz megváltoztatja a mtDNS replikációt, hosszantartó hatás esetén akár tartós DNS változás is létrejöhet. Fiatalkori sedentarizmus, akár 10 nap fizikai inaktivitás is, kiválthatja a mitokondriális transzkripció faktor promoterének a metylációját, amely a mitokondriális DNS transzkripció károsodásával jár. Másrésről a mitochondrium diszfunkció megnöveli a nukleáris DNS metylációt, tehát ő maga is epigenetikai tényezőként szerepelhet [58].

A microRNS géneknek is van regulációs funkciója, például nagy mennyiségű miRNS375 csökkenti az inzulin szekréciót, a miRNS192 a kollagén rostok felhalmozódását segíti elő és így a diabeteses nefropátia kialakulására hajlamosít [64].

Ha a gének módosítása nem terápiás opció, az epigenetikus kóros hatások alakítása lehetséges és szükséges. Már az anyaméhtől el kell kezdődjön a megelőzés az anya kiegyensúlyozott táplálkozásával, az elhízás kerülésével, folsavval, esetleg vitaminokkal kiegészítve. Az élet során is kerülni kell a kóros (főleg az egészségtelen életmódból eredő) epigenetikai hatásokat. A DNS metyláció gátlás, histone deacetyláció, és microRNS expresszió gátlás lehetőségére nézve most folynak kutatások.

2. Béta-sejt diszfunkció etiológiai szerepe

A béta-sejt diszfunkció nagyon korán kialakul. Zimmet élettani vizsgálatai egészséges, csökkent glukoz toleranciájú illetve diabeteses egyéneken már 35 évvel ezelőtt igazolták, hogy a 2-es típusú diabetesben a 130 mg/dl éhomi vércukor szintek elérése esetén a hasnyálmirigy sziget béta-sejtjeinek 80%-a elpusztult [73]. Butler bebizonyította, hogy már a prediabeteses fázis során a béta-sejtek 50%-a elvész, jóval megelőzve a magasabb vércukorszintek kialakulását [11, 15].

A béta-sejt diszfunkció okai között szerepel az előrehaladott életkor is, kimutatott a progresszív korfüggő béta-sejtszám csökkenés [12]. A megnövekedett keringő szabad zsírsavszint inzulinszekréciót csökkentő hatású. Ez a jelenség a *lipotoxicitás*. 48 órás emelkedett szabad zsírsav szint már szignifikánsan csökkenti a glucose-stimulált inzulin szekréciót [35].

A *glucotoxicitás* jelenségénk megfelelően, a tartósan magas vércukorszint is csökkenti a glucose-függő inzulinszekréciót, ahogy ez in vitro és in vivo kísérletek során is igazolódott [55].

A béta-sejtben termelődő sziget amyloid-polipeptid (islet amyloid polypeptide = IAPP) precursora kóros esetben aggregátumot hozhat létre a béta-sejten belül. A megnövekedett *amyloid depozíció* toxikus hatású, súlyos béta-sejt diszfunkciót eredményezve [28].

A *FOXO1 transzkripció fehérje*, amely a gluconeogenesis, és glycogenolysis folyamata számára fontos, mivel a glucose – 6 – phosphatase promotere és a glucokinase szint csökkentője, a sejt proliferáció és differenciálódás egyik kulcs eleme. FOXO1 knock-out egerekben hyperglycaemia alakult ki, mivel a béta-sejtek száma lényegesen alacsony volt. Vizsgálatok igazolták azonban, hogy a béta-sejtek nem elpusztulnak a FOXO1 hiányában, hanem dedifferenciálódnak, progenitor típusú sejté, illetve a Langerhans-sziget egyéb sejtjeivé alakulnak [60]. Valószínűleg genetikai és epigenetikai hatások is hozzájárulnak a béta-sejt számbeli csökkenéséhez, illetve működészavarához (lásd előbb). Jelenleg több olyan kezelés áll rendelkezésünkre amely inzulin-secreatog, ilyenek a sulfonylureák, az incretin analógok, és indirekt a dipeptidyl peptidase gátlók. Ugyanakkor terápiás szempontból a FOXO1 transzkripció fehérjék megcélzása, illetve a béta-sejtek redifferenciálódásának elérése lehet egy fontos etiopatogenetikai kezelési célkitűzés.

3. A zsírsejt etiológiai szerepe

Az elhízás kontextusában megjelenő kóros működésű zsírsejtek a szénhidrát és zsírányagcsere-zavar ördögi, önfenntartó körét képesek elindítani. Az 1980-as évektől ismert, hogy a zsírban gazdag táplálék nyomán a tryglyceriddel telítődő zsírsejtek rezisztenssé válnak az inzulin antilipolitikus hatására, ezáltal folyamatos szabad zsírsav termelés áll fenn. Amikor a zsírsejtek zsírtároló kapacitása meghaladódik, fokozott máj-, izomsejt-zsírdepozíció jön létre.

A magas szabad zsírsavszint a máj elzsírosodásához vezet, stimulálja a gluconeogenesis, kiváltja az inzulinrezisztenciát, csökkenti az inzulinszekréciót [16].

Ugyanakkor a kórosan működő zsírsejtek proatherogén, és proinflammatorikus adipocytokineket (leptin, resistin, TNF alfa, IL6 stb.) termelnek, illetve csökken a protektív adiponectin termelés. A zsírszövet hormonok egy része centrális hatású, az étvágyat szabályozza. A leptin étvágycsökkentő hatása azonban az elhízott egyénen elvész, valószínűleg centrális leptinrezisztencia miatt [5]. Terápiás célpontként elsősorban az elhízás megelőzése, a fogyás jön szóba, illetve a kóros adipocytokinek befolyásolása. A leptin pótlás elhízott egyénen hatástalan maradt, egyéb, enyhe gyulladás-csökkentő hatású vagy komplex, több tényezőt módosító beavatkozások vizsgálatai folyamatban vannak.

4. Bélhormonok: A GLP 1 glukagon like peptide etiológiai szerepe

Az elmúlt évtizedben vált egyértelművé, hogy az anyagcsere-folyamatokban a bélrendszer nem csak a táplálék feldolgozásával, emésztésével, és abszorpciójával vesz részt, hanem a bélhormonok, a beidegzés, illetve a bélflóra segítségével. Ma már egy bél-agy, illetve bél-agy-máj pályáról beszélhetünk, ahol molekuláris illetve idegrendszeri szignálok érkeznek a bélből a hypothalamushoz, onnan pedig effektor szignálok továbbítódnak az emésztőrendszerhez, májhoz, hasnyálmirigyhez, gyomorhoz.

Az incretinek első említése 1902-ben történik amikor Bayliss felveti, hogy kell legyen egy olyan bélproduktum, ami a pancreaszekréciót növeli [3]. 1932-ben La Barre javasolja az incretin nevet, azon bélkivonat számára, amelynek vércukorcsökkentő hatása van [36].

1965-ben a glucose stimulálta inzulinszekréció vizsgálata során bebizonyosodott, hogy az oralis glucose

jobb inzulin stimuláló hatása mint az infúzió segítségével bevitt azonos mennyiségű glucose [40,41]. 1970-ben sikerült izolálni, a bél L sejtjeiben termelt, glucagonhoz hasonló molekulájú incretint a glucagon like petidet (GLP-1), és a gastrointestinal peptide (GIP) nevű bélhormont. A dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) enzim hatására a GLP1 és a GIP nagyon gyorsan bomlik, a felezési idejük 1-2 perc. A GLP-1 csökkenti a postprandialis glucagon szekréciót, fokozza az inzulintermelést hiperglikémiában, fokozza az inzulin gén transzkripcióját, serkenti a béta-sejt proliferációt, csökkenti a gyomorürülést, csökkenti az étvágyat. GLP-1 szint csökkenés észlelhető 2-es típusú cukorbetegség korai fázisában, illetve béta-sejt rezisztencia a GIP hatásra [43, 21].

Az elmúlt évtizedben a DPP-4 gátlók népes családja (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin) került forgalomba per orális készítmény formájában, és hamar második vonalbeli készítménnyé lépett elő a biguanid terápia mellett. Az incretin analóg rövidebb illetve hosszabb hatású készítmények injektábilis formában találhatók, subcutan adandók, naponta többször (Exenatide-Byetta, Albiglutide), egyszer (Liraglutide), illetve hetente (Exenatide Bydureon), és a jövőben havonta egyszer, a készítménytől függően.

5. A glucagon etiológiai szerepe

2-es típusú cukorbetegségben a Langerhans-szigetek alpha-sejtjei is kóros működéssel rendelkeznek. Valószínűleg az alpha-sejtekhez képest relatív csökkent béta-sejtszám a megváltozott sejt-sejt közötti parakrin és direkt hatás révén csökkenti az alpha-sejtek glucosefüggő adekvát működését, így a glucagonszint aránytalanul emelkedett, ez a máj gluconeogenesisét fokozza. A csökkent incretin hatás is a glucagon szint megnövekedését eredményezi [61,4]. Több harmadik fázisú klinikai tanulmány van folyamatban, amely a glucagon hatás csökkentését célozta meg.

6. A vese etiológiai szerepe

A vese normálisan kb. ~180 g glucose-t reabszorbeál naponta, amennyiben feltételezzük, hogy az átlagos napi filtrált vizelet 180 l, és az átlagos vércukorszint 100 mg/dl. Ennek 90%-a a nagy kapacitású sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) segítségével szívódik vissza a

proximális tubuláris csatornácskák szintjén, a további 10% a SGLT1 transporter segítségével a Henle-kacs szintjén. Diabetesben a glucose maximális tubuláris reabszorpciós kapacitása megemelkedik, a reabszorpciós határ mintegy 30 – 40 mg/dl-lel lesz több. Ennek oka az SGLT2 fokozott termelődése, amelyet a sejtszintű inadekvát glucose anyagcsere eredményez [45]. A cukorbetegség kezelésében legújabban megjelent gyógyszer-család, a SGLT2 gátlók (dapagliflozin, canagliflozin stb.) inzulintól független vércukorcsökkentő, enyhe súly és vérnyomás csökkentő hatásukkal tűnnek ki.

7. Az agy etiológiai szerepe

A központi idegrendszer és a cukoranyagcsere, illetve inzulintermelés kölcsönhatása két irányú. Részben a központi és az autonóm idegrendszer több pályán keresztül befolyásolja a metabolismust, illetve az inzulin szekréciót, másrészt az inzulin összetett hatást fejt ki a központi idegrendszer szintjén. A KIR „anyagcsereközpontja” elsősorban a hypothalamus, a nucleus accumbens, a paraventricularis, dorsomedialis és ventromedialis magvak, illetve a híd, a nyúltvelő sejtjei. Ma már tudjuk, hogy az ideg és gliasejtek egy része rendelkezik hormonreceptorokkal (inzulin, cortisol, leptin, ghrelin receptor), és az inzulin, leptin mellett a szabad zsírsavak, laktát, aminosavak metabolomokként hatnak az idegrendszer szintjén.

7.1. Idegrendszeri hatás

Langerhans 1869-ben leírja, hogy a hasnyálmirigy szigetek bőven inerváltak, és felveti egy a hasnyálmirigy és a központi idegrendszer közötti összefüggés lehetőségét. Ennek dacára, hosszú időn keresztül a béta-sejtet önálló játékosnak tekintették az inzulinszekréció vonatkozásában, amely a glucose homeosztázist direkt feed back útján valósítja meg. Porte bizonyítja először, hogy az alfa adrenerg stimuláció inzulinszekréció gátló, a béta adrenerg pedig inzulinszekréció fokozó [49]. Hamarosan több kutatás igazolta az autonóm idegrendszer szerepét az inzulintermelésben [2].

A 70-es évek végén állatkísérletek során kondicionált hypoglycaemiát, illetve inzulinemelkedést lehetett elérni, ha patkányoknak huzamosabb ideig ismételt inzulint fecskendeztek be, és ételt szagoltattak, majd az inzulin helyett sóoldatot adtak, az étel illatával párhuzamosan, és igazolni lehetett, hogy ehhez ép vagus idegvezetés

szükséges [71]. Ma már ismert, hogy az inzulinszekréció valójában már úgynevezett centrális, „agyi” válaszreakcióként is megindul, az étel látványa, illata beindítja kis mértékben az inzulintermelést (a ghrelin, GLP 1, CCK stb. termelés mellett), biztosítva, hogy a magas glycaemiás indexű ételek elfogyasztása ne okozzon túlzott vércukoremelkedést [8]. Az együtthatás nagyon komplex, bél-agy-máj pályáról beszélhetünk, a legutóbbi kutatások fényében. Kimutatták, hogy a duodenumba juttatott zsírok megemelték helyileg a hosszúláncú zsíros acylcoenzyme A szintet, ez pedig a máj glucose termelését gátolta, preabsorbatív fázisban. A hatás elmaradt, ha a bélbe idegbénítót (tetracaint) juttattak (idegvégződés blokkolása), illetve subdiaphragmaticus és máj vagotomia után (a bél-agy pálya és a májhoz futó efferens pálya blokkolása). Ugyancsak elmaradt a hatás, ha a IV agykamrába adtak N-methyl-D-aspartate ion csatorna blokkolót [68]. Állatkísérleteken megfigyelték, hogy elhízott egyeden a hypothalamus szintjén zajló enyhe gyulladás direkt gátlása a májsteatosis csökkenését vonta maga után [42]. Az agy-máj, agy-bél tengely minden állomása még nem ismert.

Schwartz és kollegái egy a Nature-ben megjelent cikkben javasolják egy duális glucose homeostasis modell felállítását. Arra utalnak, hogy a cukoranyagcsere mintegy 50%-a az úgynevezett glucose-hatékonyság („glucose effectiveness”) mechanizmusán keresztül, az inzulintól függetlenül zajlik, lényege a glucose felszívódásának, sejtbe jutásának, anyagcseréjének inzulinhatáson kívüli lefutása, és ennek a jelenségnek a dysregulatioja is megfigyelhető 2-es típusú diabetesben. Ez a mechanizmus részben idegrendszeri közvetlen hatásokra történik. A modell értelmében párhuzamosan, illetve hálózatban működik egy agyközpontú és egy Langerhans-sziget központú ellenőrző mechanizmus, amely az emésztőrendszer többi részével, a zsírszövettel, szoros kölcsönhatásban áll, és a diabetes kialakulása csak mindkét rendszer meghibásodása esetén valósul meg [57].

7.2. A cukoranyagcsere és inzulin hatása az agyra

A 80-as évek elején kutatások igazolták, hogy habár a glucose felvétel az idegsejtbe inzulintól függetlenül történik, de a központi idegrendszer sejtjei is rendelkeznek inzulinreceptorral. A receptorok sűrűsége különösen nagy a choroid plexus, a bulbus olfactorius, a hippocampus, a nucleus arcuatus és egyéb hypothalamus magvak szintjén. Az inzulin képes az agy vér gáton áthaladni, és az inzulinreceptorokhoz kötődni. Porte az első

aki bebizonyítja, hogy az inzulin erős étvágycsökkentő [50]. Mágneses rezonancia vizsgálatok igazolták, hogy a paraventricularis és ventromedialis magvak (a jóllakottság központjai) aktiválódnak glucose felvétel esetén, ez az aktiváció túlsúlyos egyéneknél később [46].

A központi idegrendszerben az inzulin hatása nagyon változatos: befolyásolja a táplálékfelvételt (majmok esetében a direkt intracerebrális inzulin infúzió csökkent táplálékfelvételt és fogyást eredményezett), az energiaháztartást, a sejtosztódást, a szimpatikus aktivitást, a hedonista étkezési magatartást [7]. Számtalan tanulmány bizonyítja, hogy a kognitív funkciók javításában is szerepe van [26]. Intranasalis inzulinadásos kísérletek kapcsán figyelték meg először a memória, a figyelem javulását.

8. Bélflóra etiológiai szerepe

Habár már Breslau 1866-ban leírta, hogy az újszülött bélrendszere a születéstől számított 10 órán belül baktériumokkal populálódik, a közelmúltig a bél baktériumflóra jelenlétére a medicina, mint egy kikerülhetetlen, de hatás nélküli jelenségre gondolt. Az elmúlt 2 évtized során fordult a figyelem különösebben a bélflóra felé. Ma már ismert, hogy a bélben 300 - 1000 species található (mondhatnánk genom szempontjából az egyén 1% ember, 999% baktérium), összesen körülbelül 100 trillió sejt (10-szer több mint ahány emberi sejt van). Megjegyezzük, hogy számtalan baktérium típus ezek közül még nem ismert, genetikai és mikrobiológiai feltérképezésük most van folyamatban. Egyre inkább bizonyítást nyer, hogy a baktériumflóra aktív szerepet játszik egészségünk megőrzésében, de bizonyos betegségekben (diabetes mellitus, elhízás, autoimmun betegségek stb.) kóroki tényező is lehet. Főleg az elhízással összefüggésben születettek meglepő eredmények. Nyilván a súly befolyásolása közvetett úton a cukorbetegség kialakulását is elősegíti.

Nagy port vert fel azon 2007-ben végzett kísérlet melynek során sterilizált bálrendszerű egerek egy részének túlsúlyos egyén bélflóráját adták, a normális bélflórájú és transzplantált bélflórájú egereket azonos diétán, mozgáson tartották, az utóbbi egerek mégis drámai, 57%-os súlynövekedést, inzulinrezisztencia-növekedést mutattak [6]. A kísérletet később egészséges humán önkénteseken is megismételték, hasonló eredménnyel.

Kimutatott, hogy a Firmicutes, Lactobacillus reuteri törzsek obesitást okoznak, Bifidobacterium animalis, Bacteroides, Methanobrevi bact. smithii és egyéb

Lactobacillus speciesek normális súlyhoz társulnak. Megfigyelték, hogy a túlsúlyos egyén bélflórája gátolja a liporpteinlipase-t gátló faktort (FIAF). FIAF knock-out egéren a hízás háromszorosa volt a normál egéren észlelt súlyváltozásnak. Egyéb javasolt magyarázatok a jelenségre, hogy az adott bélflóra genomja kevés motilitás gént tartalmaz, gazdag LPS bontó génben, hogy bizonyos baktériumflóra elősegíti zsíros diéta esetén a cholinból májtóxicus methyamin kialakulását, illetve az epesavak koncentrációjának változtatásával elősegíti a zsírfelszívódást [22].

2-es típusú diabeteses egyén bélflórája is különbözik a nem diabeteses egyén bélflórájától, a Firmicutes - Bacteroidetes egyensúly meghatározó. Az előbbi aránya jóval csökken, míg az utóbbi emelkedik a kontroll csoporthoz képest. A Betaproteobacteria törzs is nagy mértékben elszaporodott cukorbetegéknél, és ezek mennyisége pozitívan korrelált a vércukorszinttel [38].

Összefoglaló

A fentiekből is látszik, hogy a 2-es típusú diabetes egy végtelenül komplex etiológiájú betegség, amely esetében a béta-sejt diszfunkció illetve az inzulinrezisztencia csak a jéghegy csúcsa. Mivel a betegség elleni hatékony küzdelem a megelőzést jelenti, fontos ismerni az in utero, és későbbi epigenetikai hatásokat, azok befolyásolása érdekében. Az idegrendszer központi szerepet játszik a glucose anyagcserezavar kialakításában. A bélrendszer szerepének tisztázása most van folyamatban, úgy a bélhormonok, mint a bélflóra hatásának pontosabb megismerése útján. Ezen széles etiopatogenetikai paletta a közeljövőre nézve lehetőséget nyújt új kezelések kidolgozására.

Irodalom

1. Ahlqvist E., Ahluwalia T.S., Groop L. - Genetics of type 2 diabetes, Clin Chem, 2011, 57(2):241-54.
2. Ahren B. - Autonomic regulation of islet hormone secretion - implications for health and disease, Diabetologia, 2000, 43: 393-410.
3. Bayliss W., Starling E.H. - The mechanism of pancreatic secretion, J. Physiol., 1902, 28 (5): 325-353.
4. Baron A.D., Schaeffer L., Shragg P. et al. - Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics, Diabetes, 1987, 36(3):274-83.

5. Bays H., Mandarino L., DeFronzo R.A. - Role of the adipocytes, FFA, and ectopic fat in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: PPAR agonists provide a rational therapeutic approach, *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 463– 478.
6. Bäckhed F., Gordon J.I. - Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104:979–84.
7. Begg D.P., Woods S.C. - The central insulin system and energy balance, *Handb Exp Pharmacol*, 2012, 209:111–129.
8. Begg D., Woods S. - Interactions between the central nervous system and pancreatic islet secretions: a historical perspective, *Adv Physiol Educ*, 2013, 37(1):53–60.
9. Berger S.L. - An operational definition of epigenetics, *Genes Dev*, 2009, 23 (7): 781–3.
10. Brunetti A., Chiefari E., Foti D. - Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus, *World J Diabetes*, 2014, 5(2):128–140.
11. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S. et al. - β -Cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes, *Diabetes*, 2003, 52:102– 110.
12. Chang A.M., Halter J.B. - Aging and insulin secretion, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284: E7– E12.
13. Chiefari E., Tanyolaç S., Paonessa F. et al. - Functional variants of the HMGA1 gene and type 2 diabetes mellitus, *JAMA*, 2011, 305(9):903–12.
14. Costa S., Shaw P. - Open minded' cells: how cells can change fate, *Trends Cell Biol*, 2007, 17(3): 101–6.
15. Costes S., Langen R., Gurlo T. et al. - β -Cell failure in type 2 diabetes: a case of asking too much of too few?, *Diabetes*, 2013, 62(2):327–35.
16. Cusi K., Kashyap S., Gastaldelli A. et al. - Effects on insulin secretion and insulin action of a 48-h reduction of plasma free fatty acids with acipimox in nondiabetic subjects genetically predisposed to type 2 diabetes, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(6):E1775–81.
17. DeFronzo R.A. - Lilly Lecture: The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM, *Diabetes*, 1988, 37: 667– 687.
18. DeFronzo R.A. - From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, *Diabetes*, 2009, 58:4 773–795.
19. DelCurto M. - Nutrition and reproduction: links to epigenetics and metabolic syndrome in offspring, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013, 16(4):385–91.
20. Delguerra S., Lupi R., Ronn T. et al. - Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion, *Diabetologia*, 2008, 51: 615–622.
21. Drucker D.J. - The biology of incretin hormones, *Cell Metab*, 2006, 3: 153– 165.
22. Everard A. - Diabetes, obesity and gut microbiota, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013, 27(1):73–83.
23. Falta W., Boller R. - Insulärer und Insulinresistenter Diabetes, *Klinische Wochenschrift*, 1931, 10:438–443.
24. Feinberg A.P. - Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease, *Nature*, 2007, 447, 433–440.
25. Flegal M., Ezzati T., Harris M.I. et al. - Prevalence of diabetes in Mexican Americans, Cubans, and Puerto Ricans from the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey, 1982–1984, *Diabetes Care*, 1991, 14(7):628–38.
26. Gray S., Meijer R., Barrett E. - Insulin Regulates Brain Function, but How Does It Get There?, *Diabetes*, 2014, 63:3992–3997.
27. Groop L., Forsblom C., Lehtovirta M. et al. - Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects, *Diabetes*, 1996, 45(11):1585–93.
28. Haataja L., Gurlo T., Huang C.J. et al. - Islet amyloid in type 2 diabetes and the toxic oligomer hypothesis, *Endocr Rev*, 2008, 29:303–316.
29. Hales C.N., Barker D.J. - Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis, *Int. J. Epidemiol*, 2013, 42(5): 1215–1222.
30. Imamura M., Maeda S. - Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives, *Endocr J*, 2011, 58(9):723–39.
31. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas 1th edn.Brussels, Belgium: International DiabetesFederation, 2000, 20, <http://www.idf.org/e-atlas/1e/diabetes>.
32. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas 6th edn.Brussels, Belgium: International DiabetesFederation, 2013, 11, <http://www.idf.org/diabetesatlas/6e/diabetes>.
33. Jablonka E., Lamb M.J., Lachmann M. et al. - Evidence, mechanisms and models for the inheritance of acquired characteristics, *J. Theor Biol*, 1992, 158 (2): 245–268.
34. Kahn R. - Controversies in Cardiovascular Medicine- Metabolic Syndrome. Is It a Syndrome? Does It Matter?, *Circulation*, 2007, 115:1806–1811.
35. Kashyap S., Belfort R., Gastaldelli A. et al. - A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in non-diabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes, *Diabetes*, 2003, 52:2461– 2474.
36. La Barre J. - Sur les possibilites d'un traitement du diabete par l'insuline, *Bull Acad R Med Belg*, 1932, 12:620–634.
37. Lamb M.J., Jablonka E. - Evolution in four dimensions: genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic variation in the history of life, Mass: MIT Press Cambridge, 2005.
38. Larsen N., Vogensen F., van den Berg F. et al. - Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults, *Plos One*, 2010, 5;5(2):e9085. doi: 10.1371/journal.pone.0009085.
39. Lumey L.H., Stein A.D., Susser E. - Prenatal famine and adult health, *Annu Rev Public Health*, 2011, 32:237–62.
40. McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.S. - New interpretation of oral glucose tolerance, *Lancet*, 1964, 2:20–1.
41. McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.: Intestinal factors in the control of insulin secretion, *J Clin Endocrinol Metab*, 1965, 25(10):1317–24.
42. Milanski M., Arruda A.P., Coope A. et al. - Inhibition of hypothalamic inflammation reverses diet-induced insulin resistance in the liver, *Diabetes*, 2012, 61(6):1455–62.
43. Nauck M., Stockmann F., Ebert R. et al. - Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes, *Diabetologia*, 1986, 29: 46– 52.
44. Neel L. - Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?, *Am J Hum Genet*, 1962, 14:353–62.
45. Noonan W.T., Shaprio V.M., Banks R.O. - Renal glucose reabsorption during hypertonic glucose infusion in female streptozotocin-induced diabetic rats, *Life Sci*, 2001, 68(26):2967–77.
46. Obici S., Feng Z., Karkanias G. et al. - Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats, *Nat Neurosci*, 2002, 5: 566– 572.
47. Painter R., De Rooij S., Bossuyt P.M. - A possible link between prenatal exposure to famine and breast cancer: a preliminary study, *Am J Hum Biol*, 2006, 18(6):853–6.

48. Pinney S., Simmons R. - Diabetes mellitus. Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes- Trends Endocrinol. Metab, 2010, 21(4):223-229.
49. Porte D., Williams R.H. - Inhibition of insulin release by norepinephrine in man, Science, 1966, 152: 1248-1250.
50. Porte D. - Central regulation of energy homeostasis, Diabetes, 2006, 55: S155- S160.
51. Ptashne M. - On the use of the word 'epigenetic', Curr Biol, 2007, 17(7): R233-6.
52. Raeven G.M. - Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease, Diabetes, 1988, 37:1595-607.
53. Rodenhiser D., Mann M. - Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications, CMAJ. Jan 31, 2006; 174(3): 341-348.
54. Roseboom T.J., van der Meulen J., Osmond C. - Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45, Heart, 2000, 84(6):595-8.
55. Rossetti L., Giaccari A., DeFronzo R.A. - Glucose toxicity (Review), Diabetes Care, 1990, 13: 610- 630.
56. Satterfield M.C., McKnight J.R., Li X.L. - Nutrition, epigenetics, and vascular function, In: Nutrition, Epigenetic Mechanisms, and Human Disease (N. Maulik, ed.), CRC Press, New York, 2011, 125-139.
57. Schwartz M.W., Seeley J., Tschöp M.H. et al.- Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes, Nature, 503:59-66.
58. Shock L.S., Thakkar P.V., Peterson E. et al. - DNA methyltransferase 1, cytosine methylation, and cytosine hydroxymethylation in mammalian mitochondria, Proc Natl Acad Sci U S A, 2011,108(9):3630-5.
59. Sookoian S., Pirola C.J. - Epigenetics of insulin resistance: an emerging field in translational medicine, Curr Diab Rep, 2013, 13(2):229-37.
60. Talchai C., Xuan S., Lin H.V. et al. - Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure, Cell, 2012, 150:1223-1234.
61. Unger R., Orci L. - Role of Glucagon in Diabetes, Arch Intern Med, 1977, 137(4):482-491.
62. Vassy J., Hivert M., Porneala B. et al. - Polygenic type 2 diabetes prediction at the limit of common variant detection, Diabetes, 2014, 63(6):2172-82.
63. Villareal D., Robertson H., Bell G.I. - KSTCF7L2 variant rs7903146 affects the risk of type 2 diabetes by modulating incretin action, Diabetes, 2010, 59(2):479-85.
64. Villeneuve L., Natarajan R. - The role of epigenetics in the pathology of diabetic complications, Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299(1):F14-25.
65. Voight B.F., Scott L.J., Steinthorsdottir V. et al., MAGIC investigators, GIANT Consortium - Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis, Nat Genet, 2010, 42(7):579-89.
66. Yajnik C.S., Deshmukh U.S. - Maternal nutrition, intrauterine programming and consequential risks in the offspring, Rev Endocr Metab Disord, 2008, 9(3):203-11.
67. Yajnik C.S., Deshpande S., Jackson A. et al. - Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study, Diabetologia, 2008, 51(1):29-38.
68. Wang P.Y., Caspi L., Lam C.K. et al. - Upper intestinal lipids trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production, Nature, 2008, 452:1012-1016.
69. Wang J. - Nutrition, epigenetics, and metabolic syndrome. Antioxid Redox Signal, 2012, 17(2):282-301.
70. Weijnen C.F., Rich S., Meigs J. et al.- Risk of diabetes in siblings of index cases with Type 2 diabetes: implications for genetic studies, Diabet Med, 2002, 19(1):41-50.
71. Woods S.C., Vasselli J.R., Kaestner E. et al. - Conditioned insulin secretion and meal feeding in rats, J Comp Physiol Psychol, 1977, 91: 128-133.
72. Wu G., Bazer F.W., Cudd T.A. et al. - Maternal nutrition and fetal development, J Nutr, 2004, 134(9):2169-72.
73. Zimmet P., Whitehouse S., Alford F. et al. - The relationship of insulin response to a glucose stimulus over a wide range of glucose tolerance, Diabetologia, 1978, 15: 23- 27.