



Tip 1 Diyabet Patofizyolojisinde Yeni Gelişmeler

Prof. Dr. İlhan SATMAN

İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak. İç Hast. AD, Endokrinoloji ve Metabolizma
Hast. BD

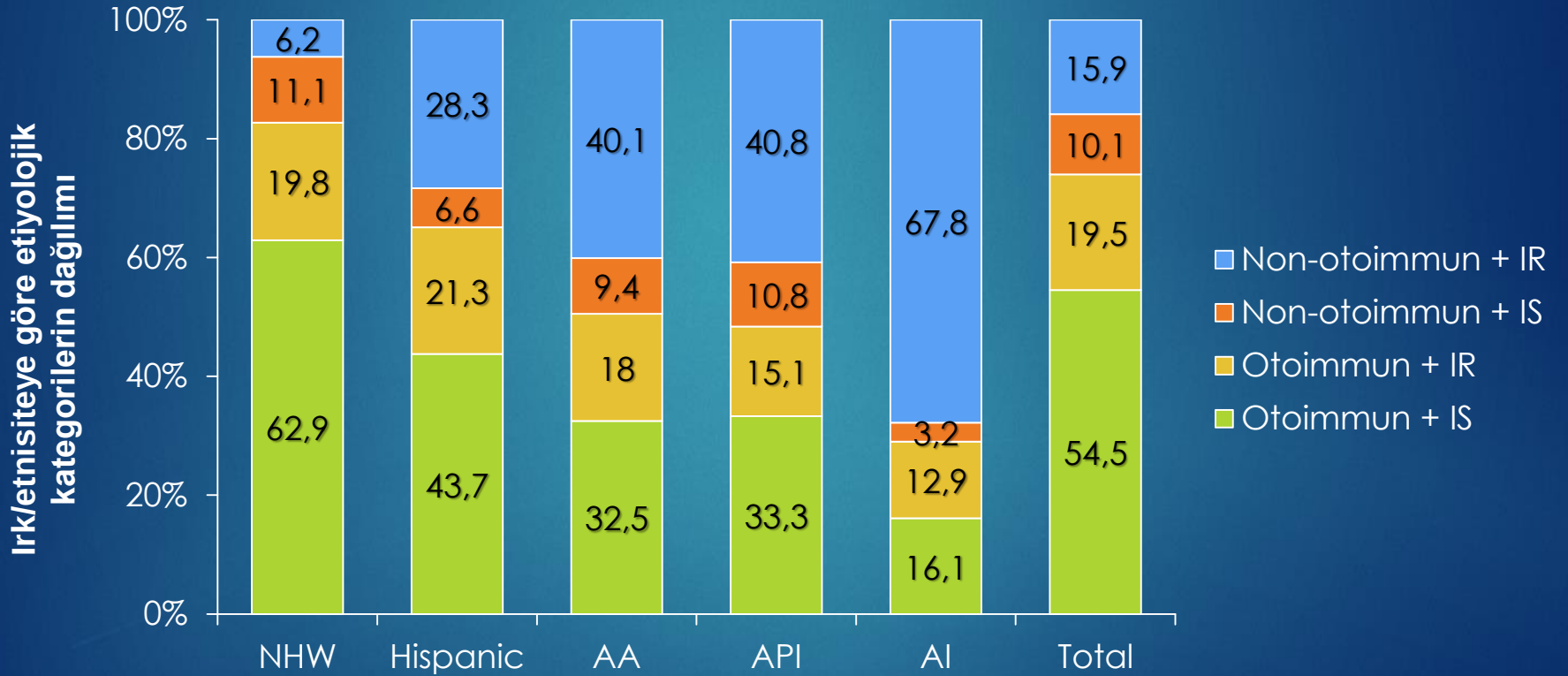
TÜSEB - Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hast. Enst. (TÜHKE)

56. UDK 3-10 Kasım 2020

- Bu sunum ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması durumum bulunmamaktadır.

Gençlerde Diyabet: Irk/Etnisite ve Etiyolojiye göre

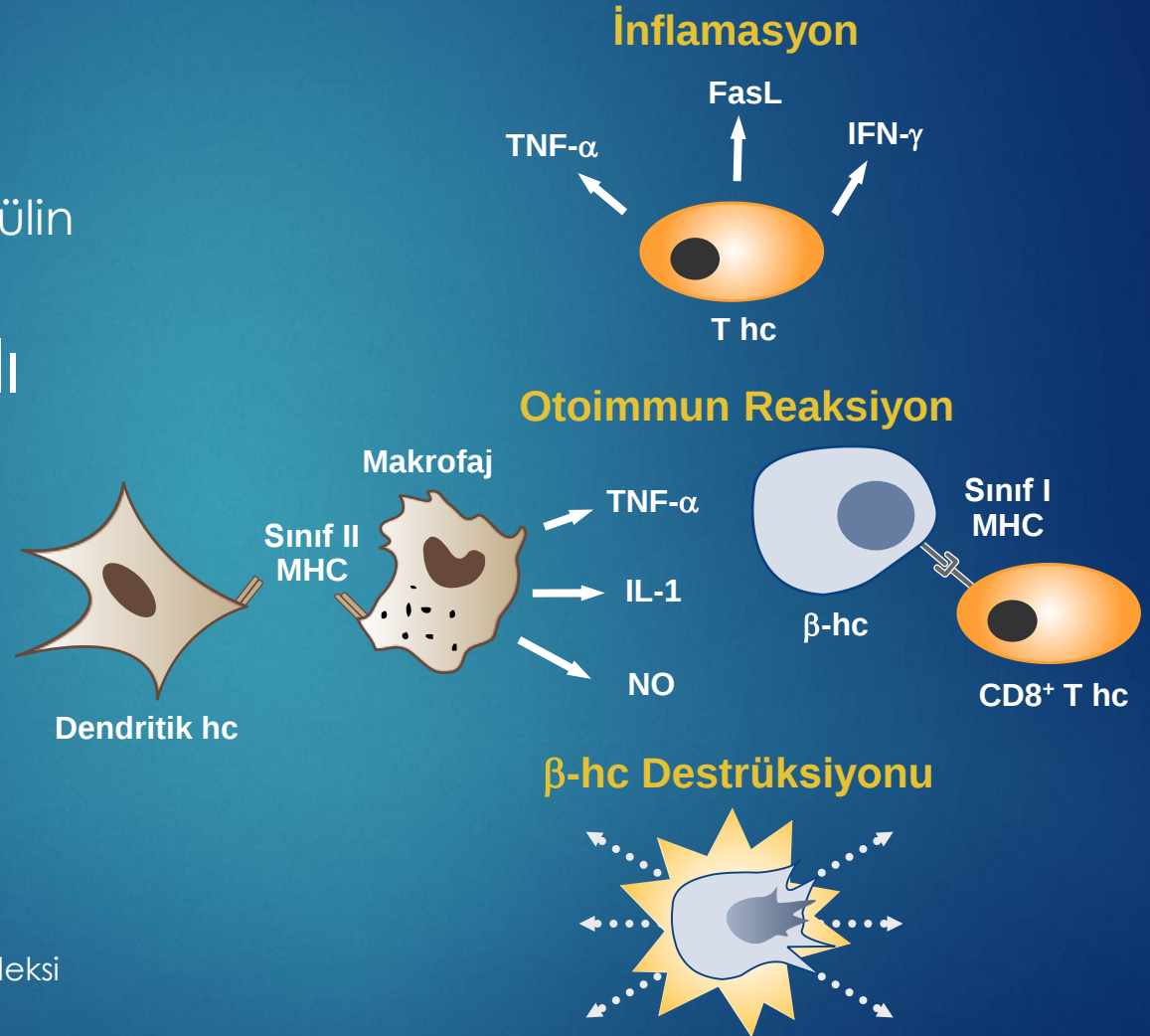
Gençlerde Diyabet: SEARCH Çalışması (n=2291)



AA: Afrika kökenli Americalı, AI: Amerikan yerlisi, API: Asya/Pasifik kökenli, IR: İnsülin rezistansı, IS: İnsülin sensitif, NHW: Non-Hispanik Beyaz.

Tip 1 Diyabet Patofizyolojisi

- β -hc yıkımı
 - Genelde mutlak insülin eksikliğine yol açar
- İmmun-aracılıklı
- İdiyopatik



CD8: Cluster of differentiation 8

FasL: Fas ligand

IFN- γ : interferon γ

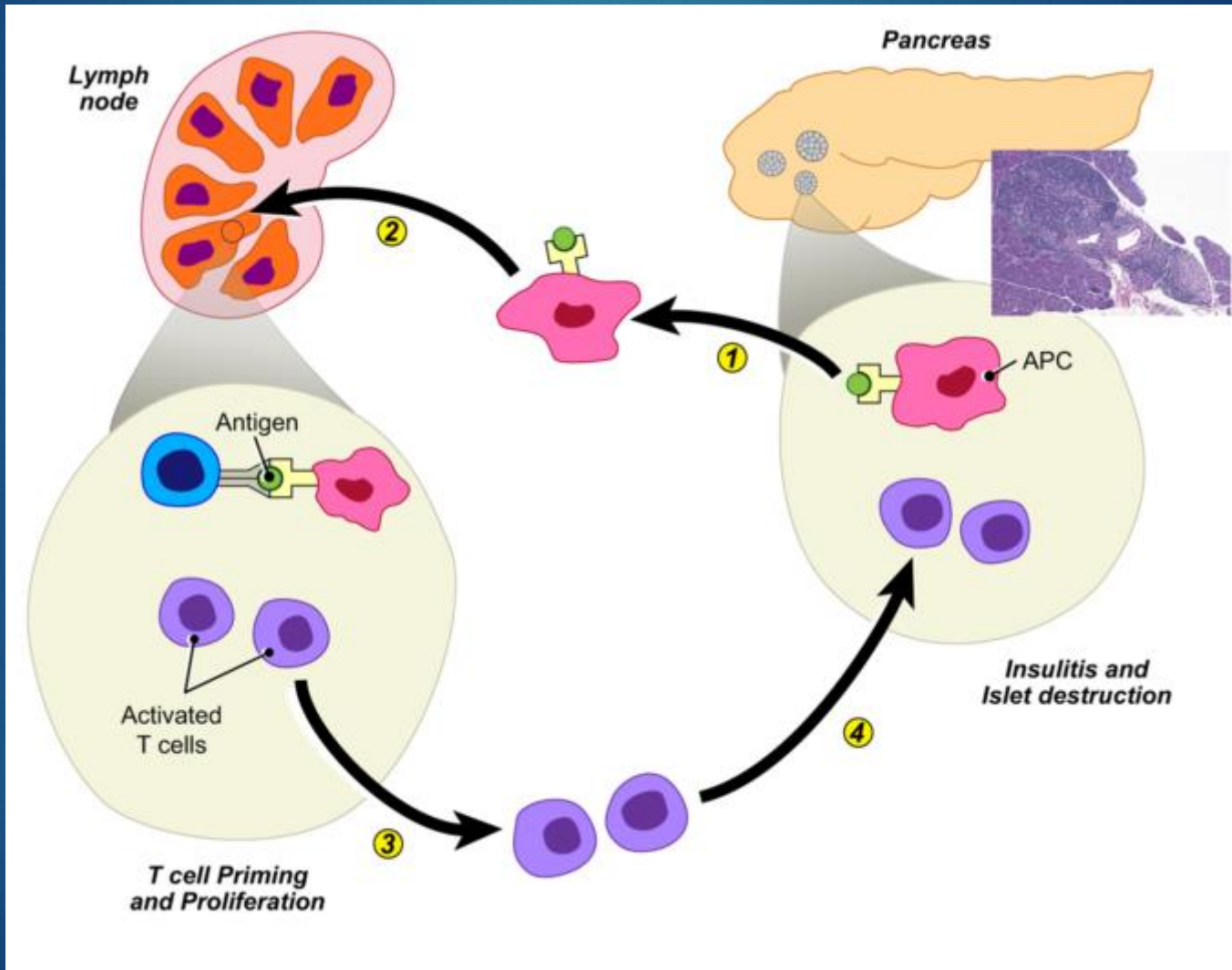
IL-1: İnterlökin 1

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

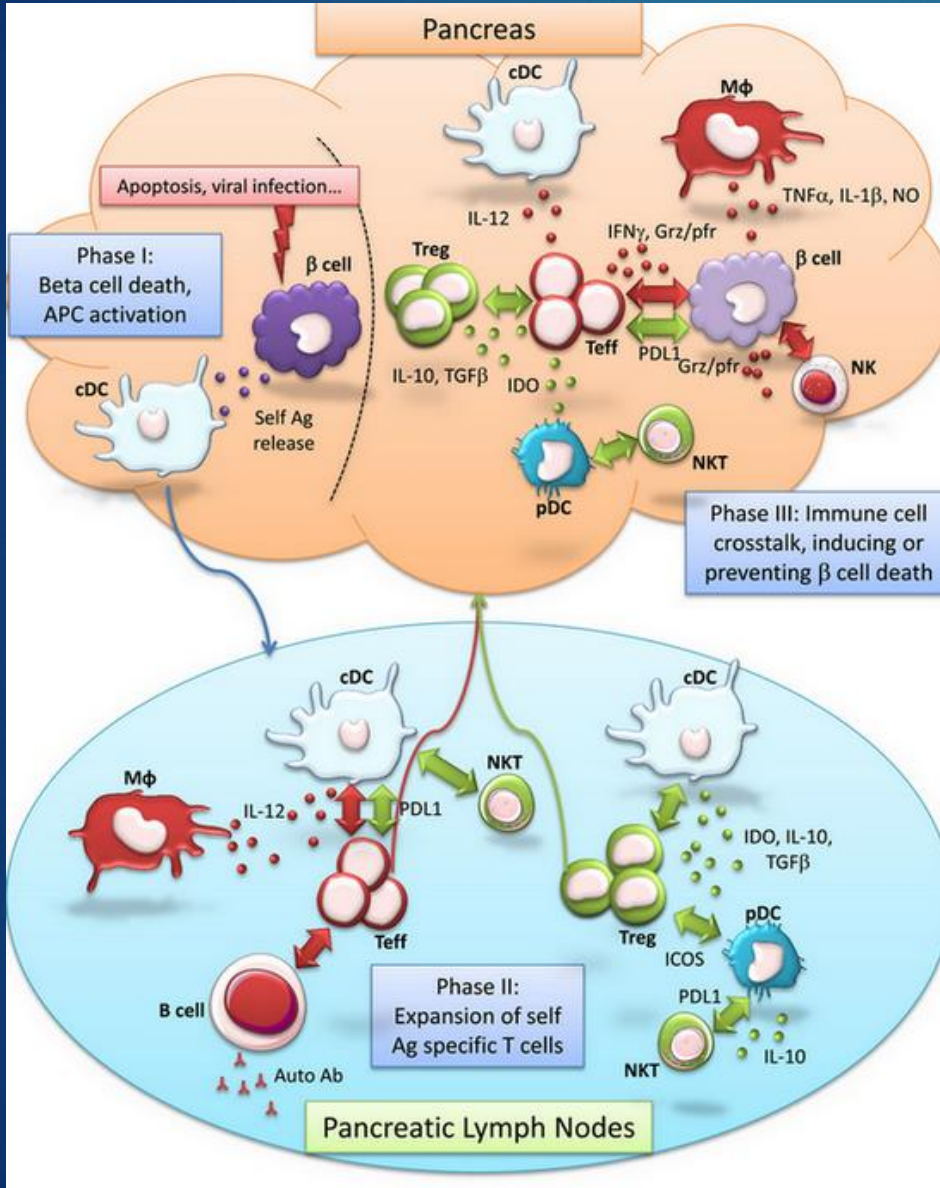
NO: Nitrik oksit

TNF- α : Tümör nekroz faktör α .

Tip 1 Diyabet Patofizyolojisi



Tip 1 Diyabette Doğal ve Edinilmiş İmmunite



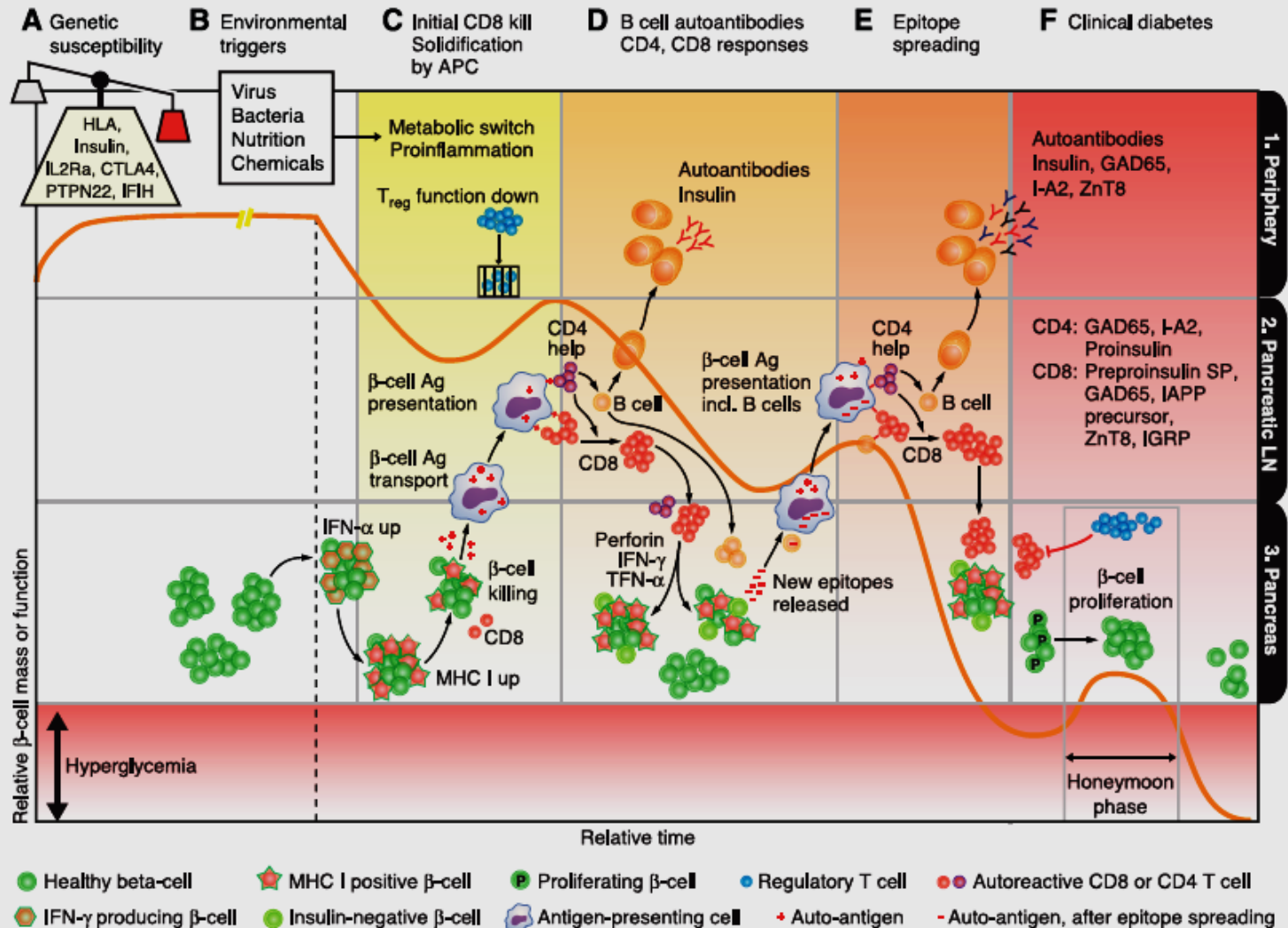
- Ag: Antijen
- APC: Antijen sunan hc.
- cDC: Konvansiyonel dendritik hc.
- ICOS: İndüklenebilir T-hc. ko-stimülatör
- IDO: İndolamin 2,3-dioksijenaz
- IFN- γ : İnterferon- γ
- IL: İnterlökin
- Grz/pfr: Granzim/perforin
- Mf: Makrofaj
- NK: Doğal katil hc.
- NKT: Doğal katil T-hc.
- NO: Nitrik oksit
- pDC: Plazmositoid dendritik hc.
- PD-L1/PD-1: Programlanmış hc. ölümü ligand 1/Programlanmış hc. ölümü 1
- Teff: Efektör T hc.
- TGF- β : Tümör büyüme faktörü β
- TNF- α : Tümör nekroz faktör α
- Treg: Regülatör T hc.

Tip 1 Diyabetin Patofizyolojik Özellikleri

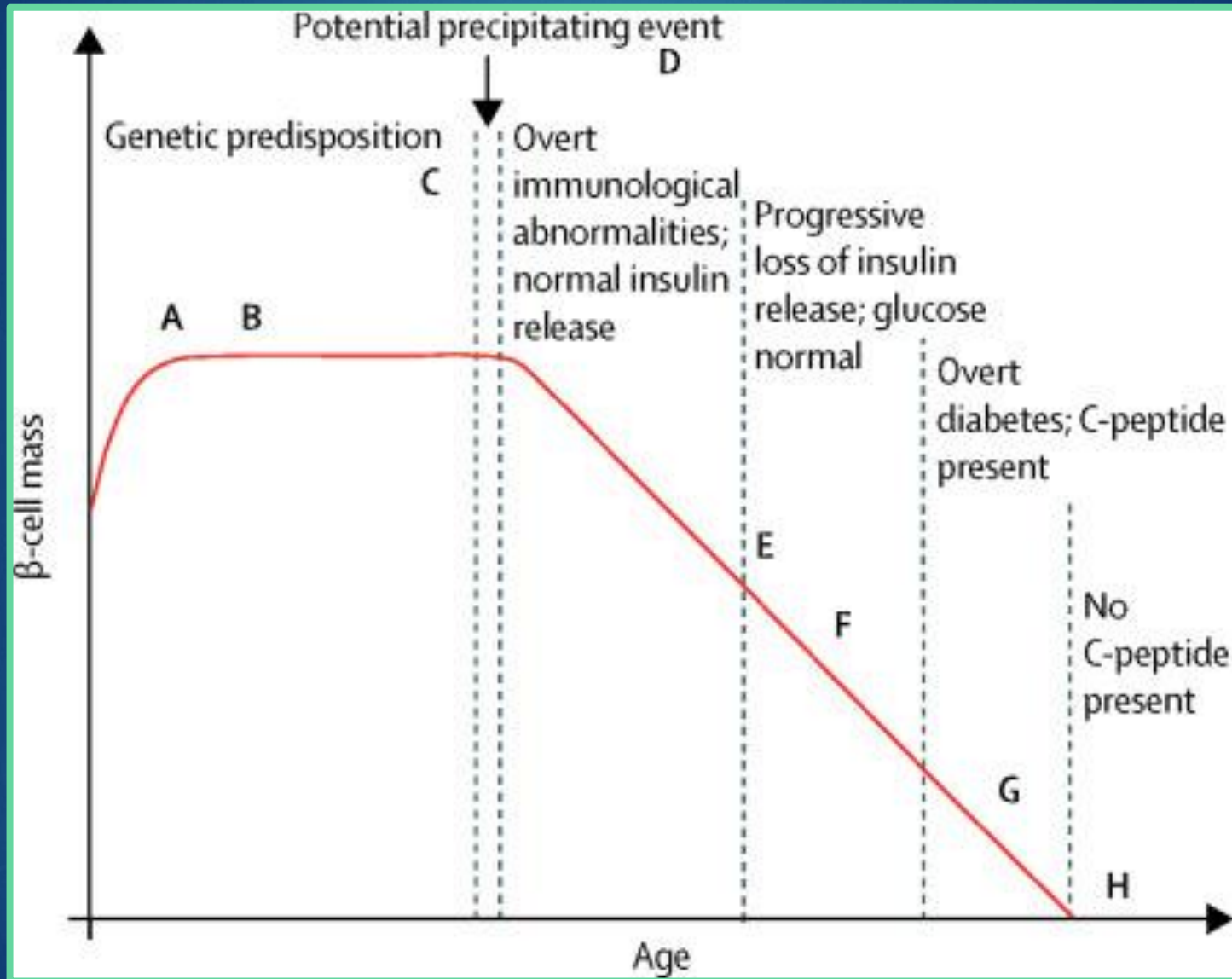
- **Kr. otoimmün hastalık**
 - ▶ Genetik-yatkın kişilerde görülür
 - ▶ Çevresel faktörlerle presipite edilebilir
- **Otoimmün yanıt, aşağıdakilere karşı gelişir:**
 - ▶ Değişikliğe uğramış β -hc Ag'leri
 - ▶ β -hc içinde viral proteinlere benzeyen moleküller
- **Antikorlar**
 - ▶ Hastaların ~%85'inde adacık hc otoAb'leri var
 - ▶ Çoğunlukla IAA
 - ▶ Adacık hc Ab'lerin çoğu pankreas β -hc'indeki GAD-65'e karşı

GAD: Glutamik asit dekarboksilaz.

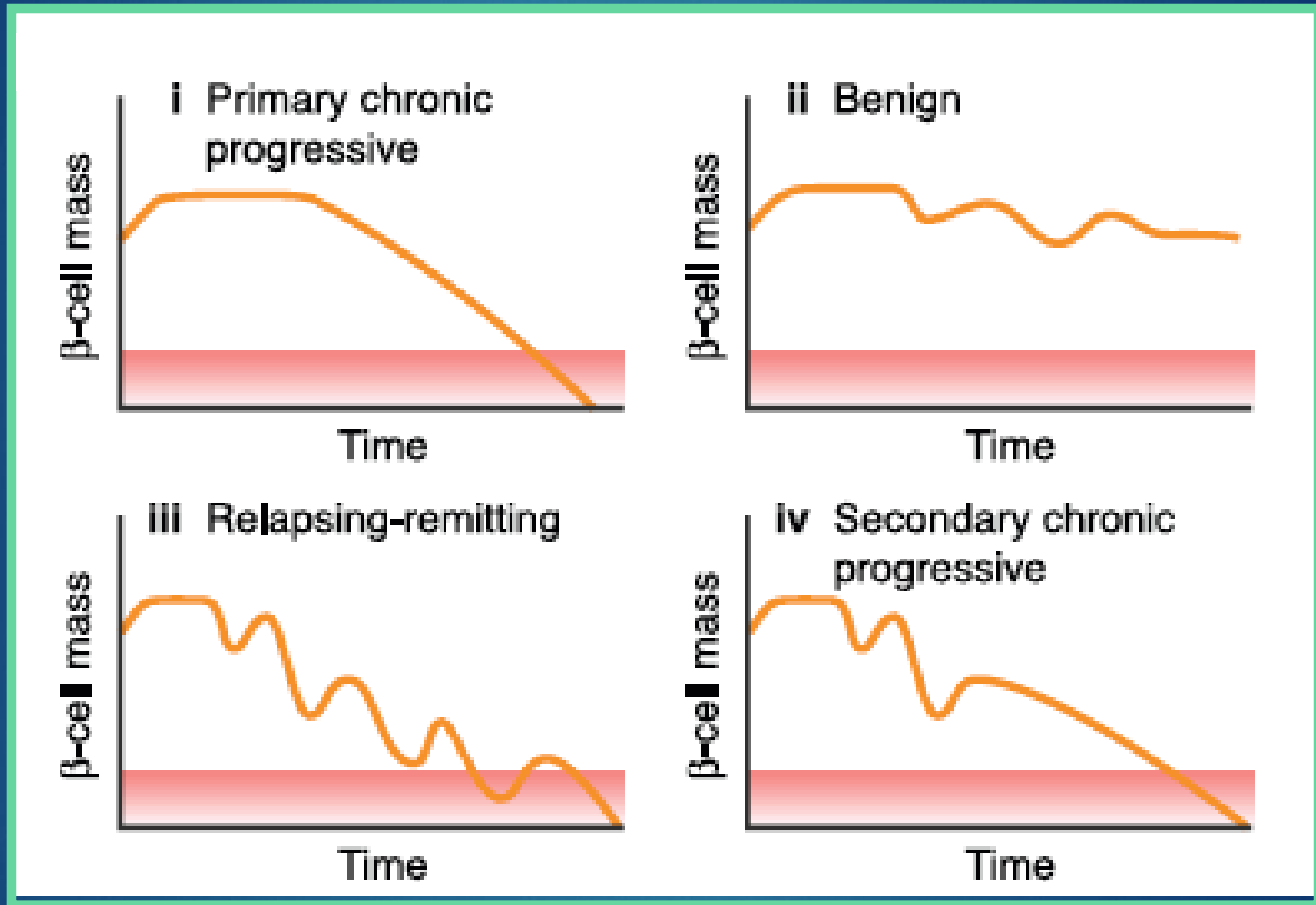
Tip 1 Diyabet Patogenezi



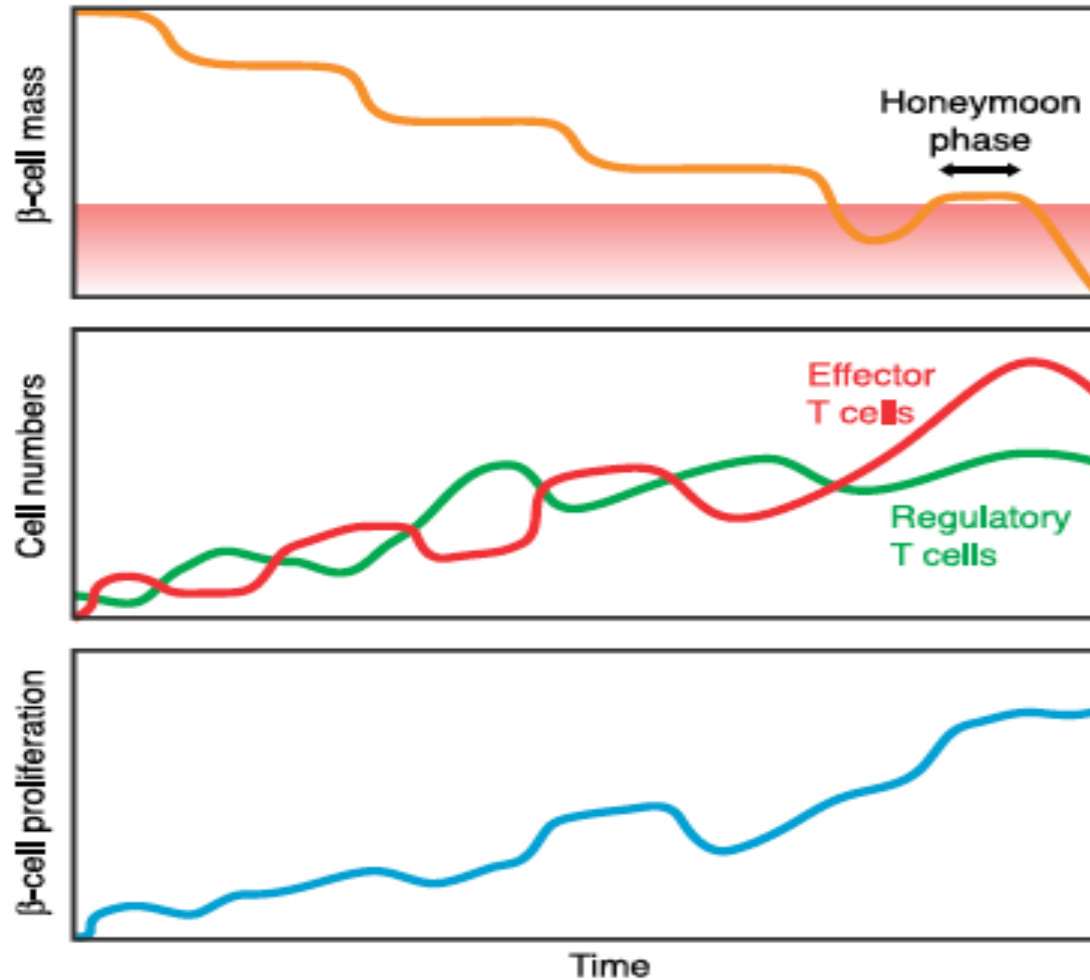
Tip 1 Diyabetin Doğal Seyrinde Eisenbarth Modeli



Tip 1 Diyabetin Patogenezi Modelleri



Tip 1 Diyabetin Patogenez Modelleri

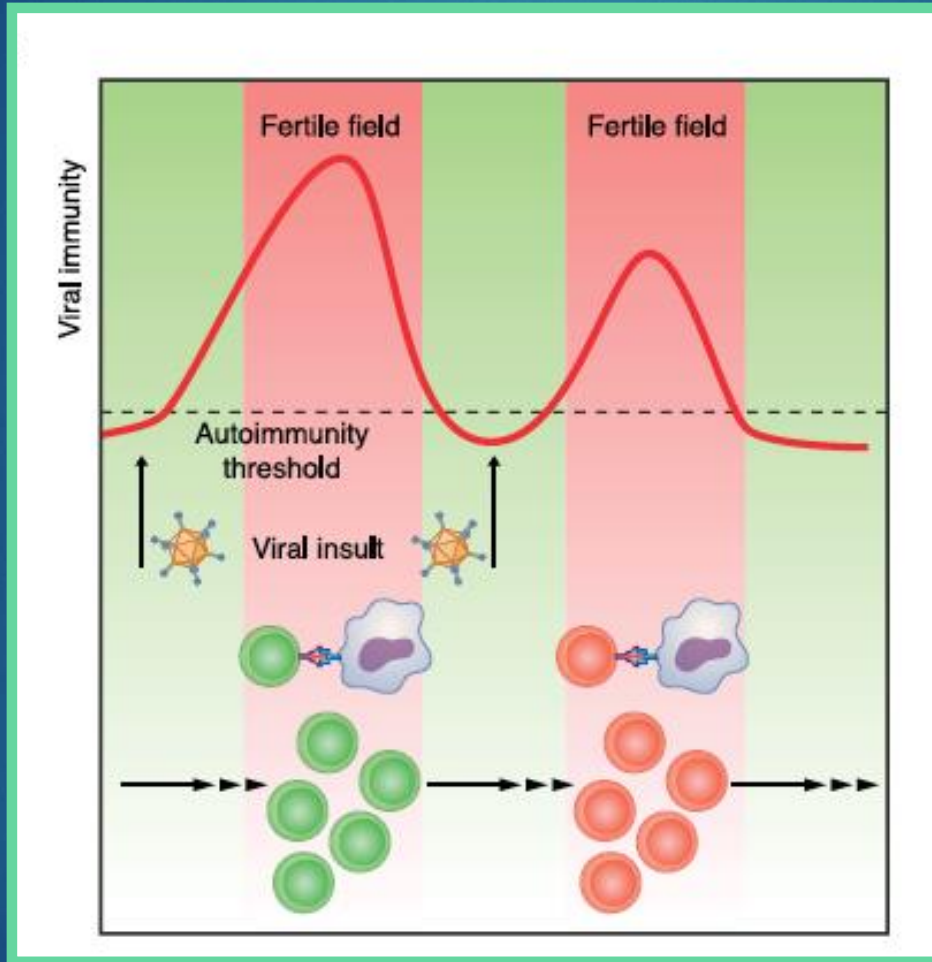


Balayı yolağı

- IFN
- STAT
- IRF1
- PDL1

PDL1 ve STAT2;
HLA sınıf 1
ifadesini
ER stresini ve
kemokin üretimini
bloke eder.

Tip 1 Diyabetin Patogenez Modelleri: Fertil Alan Hipotezi

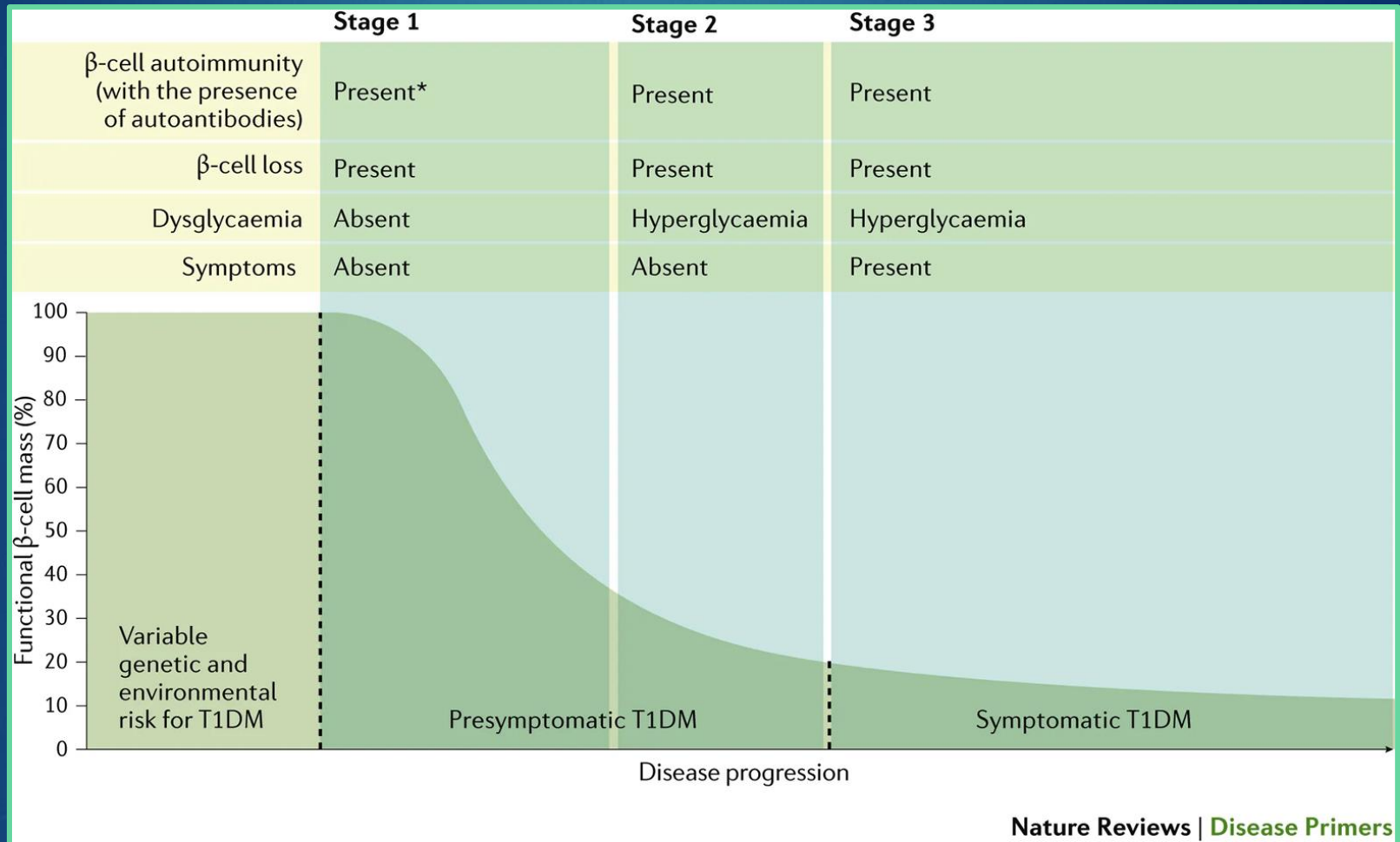


Gomez-Tourino I, et al. *J Autoimmun* 2015.

Jaberi-Douraki M, et al. *Pediatr Diabetes* 2014;15:162-74.

van Belle TL, et al. *Physiol Rev* 2011;91:79-118.

Tip 1 Diyabetin Evreleri



Tip 1 Diyabette Genetik Risk ve Koruyucu Faktörler

Risk Faktörleri	Koruyucu Faktörler
• HLA-DR3/DQ2	• DRB1*15:01
• HLA-DR4/DQ8	• DQA1*01:02
• HLA-A*02:01	• DQB1*06:02
• CTLA-4	• IFIH1 nadir varyantı
• Artmış PTPN22 aktivitesi	
• INS polimorfizmleri	
• IL2RA varyantları	
• Common varyant IFIH1 artmış ifadesi	

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijen 4, PTPN22: Protein tirozin fosfataz non-reseptör tip 22, INS: İnsülin geni, IL2RA: İnterlökin-2 reseptör- α , IFIH1: Helikaz C domain 1 ile indüklenmiş interferon (Interferon-induced with helicase C domain 1), T1D: Tip 1 diyabet.

Genetik Faktörler: HLA

- **HLA genleri:** T1D'ye direnç/yatkınlık, riskin %30-50'sinden sorumlu
- HLA haplotipleri:
 - **Yatkınlık haplotipi:** T1D riski, genel toplum x 20, çocuk T1D'de %90
 - **HLA DR3-DQ2:** DRB1*0301-DQA1*0501-DQ*B10201
 - **HLA DR4-DQ8:** DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0301
 - **Koruyucu haplotip:** T1D çocukta: <%1'i, genel toplum: %20
 - DR15-DQ6
 - Kafkas ırkında koruyucu DRB1-DQB1 alelleri:
 - DRB1*1602-DQB1*0602
 - DRB1*07-DQB1*0303
 - DRB1*13-DQB1*0603
 - DRB1*14-DQB1*0503
- Koruyucu aleller otoAb (+), 1° akrabalarda hast. gelişmesini önler/geciktirir, koruyuculuk, immünolojik süreç başladıktan sonra ortaya çıkar.

Genetik Faktörler: Non-HLA

- **Non-HLA genleri:** T1D riskinin %50'sinden sorumlu
 - Genomik ilişki ve popülasyon çalışmalarında ~40 non-HLA polimorfizmi, toplam 60 aday loküs tanımlanmış
 - Polimorfizmlerin en önemlisi krom. 11p15.5 bölgesindeki **İnsülin promotor geninde**
 - IDDM2 loküsündeki **VNTR polimorfizmi** tandem tekrarların sayısını belirler
 - **İnsülin geninin** transkripsiyonu/translasyonu timusta yapılır

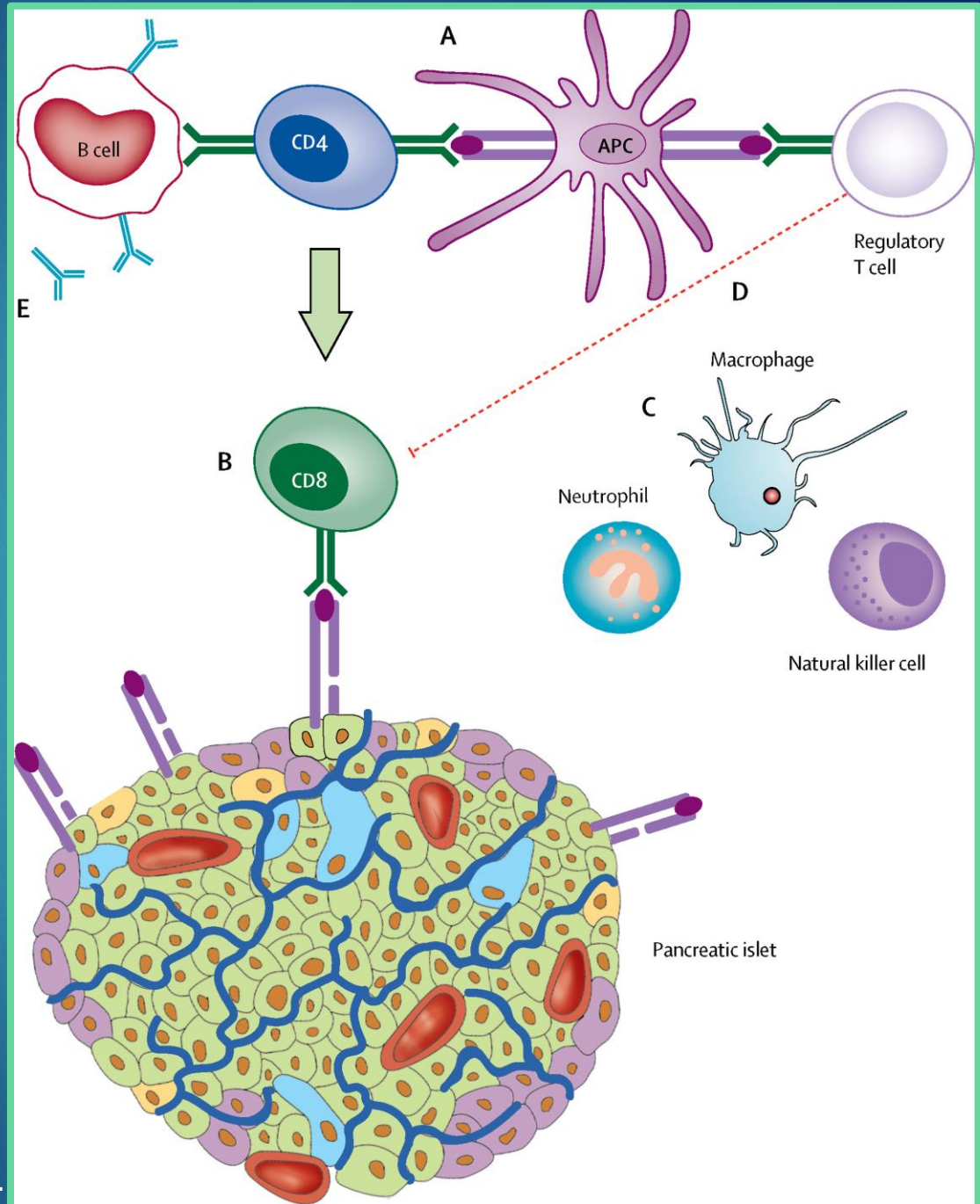
Genetik Faktörler: Non-HLA

- Pek çok yatkınlık loküsü (**IDDM3-15**) ileri sürülmüştür:
- **PTPN22** (protein tirozin fosfataz, non-reseptör tip 22): T1D ile ilişkili non-HLA (krom. 1p13).
 - PTPN22; T hc aktivitesini inhibe eden lenfosit fosfatazı kodlar
 - 620. pozisyonda triptofan yerine arginin geçmesi ile oluşan **variant**, B ve T hc yanıtlarını değiştirir. T hc inhibisyonu azalır, otoimmünite hızlanır; sorumlu spesifik genler?
- **IL-10**: Periferik B hc'nin sürece katılımı ve sitokin (IL-10) üretimi artar
- IL-21 ile in vitro uyarıldığında, IL-10 üretiminde değişiklik olmaması, B hc ve pankreas lenf nodları drenajında IL-10'un patojenik rolünün erken dönem ile sınırlı olduğunu düşündürür (Thompson WS, et al. Clin Exp Immuno 2014;177:571–85)

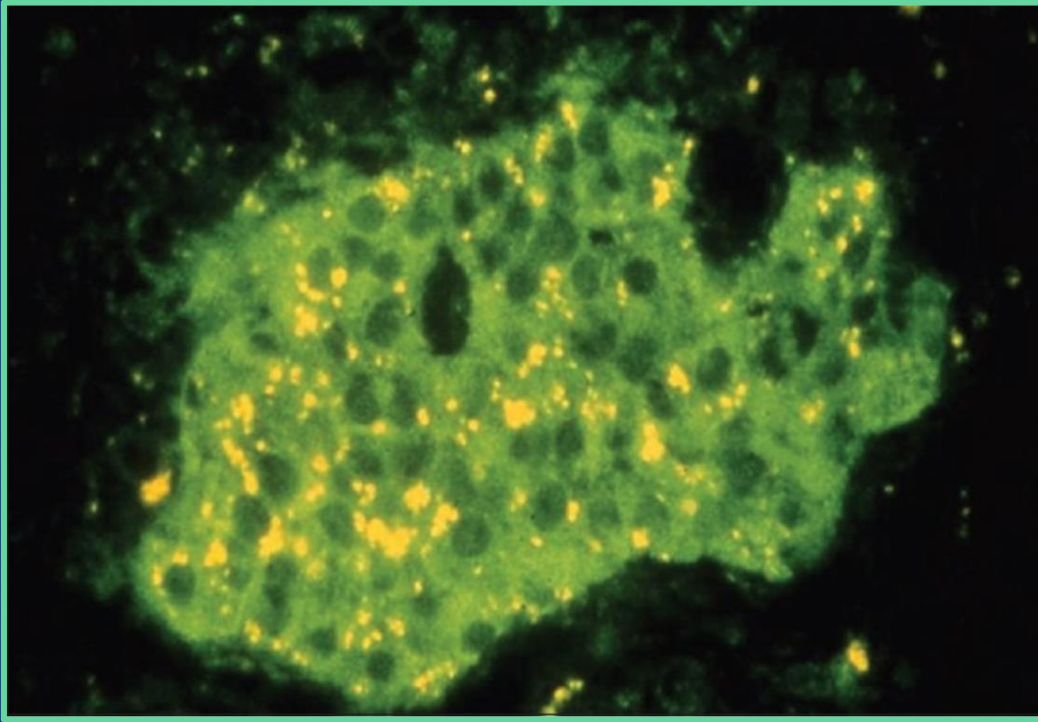
Genetik Faktörler: Non-HLA

- **IDDM12 loküsü** (krom. 2q33): T1D yatkınlığı ile ilişkili, 300-kB'lık bölge üç gen içerir:
 - **CD28**
 - **CTLA-4**: CTLA-ilişkili protein; sitotoksik T-lenfosit antigen 4) aktive T hc yüzeyinde ifade edilen molekül kodlar, A49G polimorfizmi T hc aktivasyonu ve proliferasyonunun azalması ile ilişkili
 - **ICOS**: İndüklenebilir gen ko-stimülatör molekül
- **Diğer non_HLA risk genleri:**
 - **IL2R** (IL-2 reseptör α -zinciri)
 - **IFIH1** (interferon-induced with helicase C domain 1)
 - **TFPR3** (hc içi Ca serbestlenmesini düzenler)
 - **BACH2** (MAFK aktivasyonu ve represyonunu koordine eder)
 - **UBASH3A** (T hc vd hedef hc reseptörlerinin birikimini kolaylaştırır)
- Non-HLA risk genleri ile otoAb (+) arasında anlamlı ilişki:
 - Örn. **PTPN22 - GADA**, **ERBB3 - IA-2A**, **IL2RA ve INS-VNTR - IAA**

Tip 1 Diyabetin İmmunpatogenezi



Tip 1 Diyabette Otoantikorlar



ICA

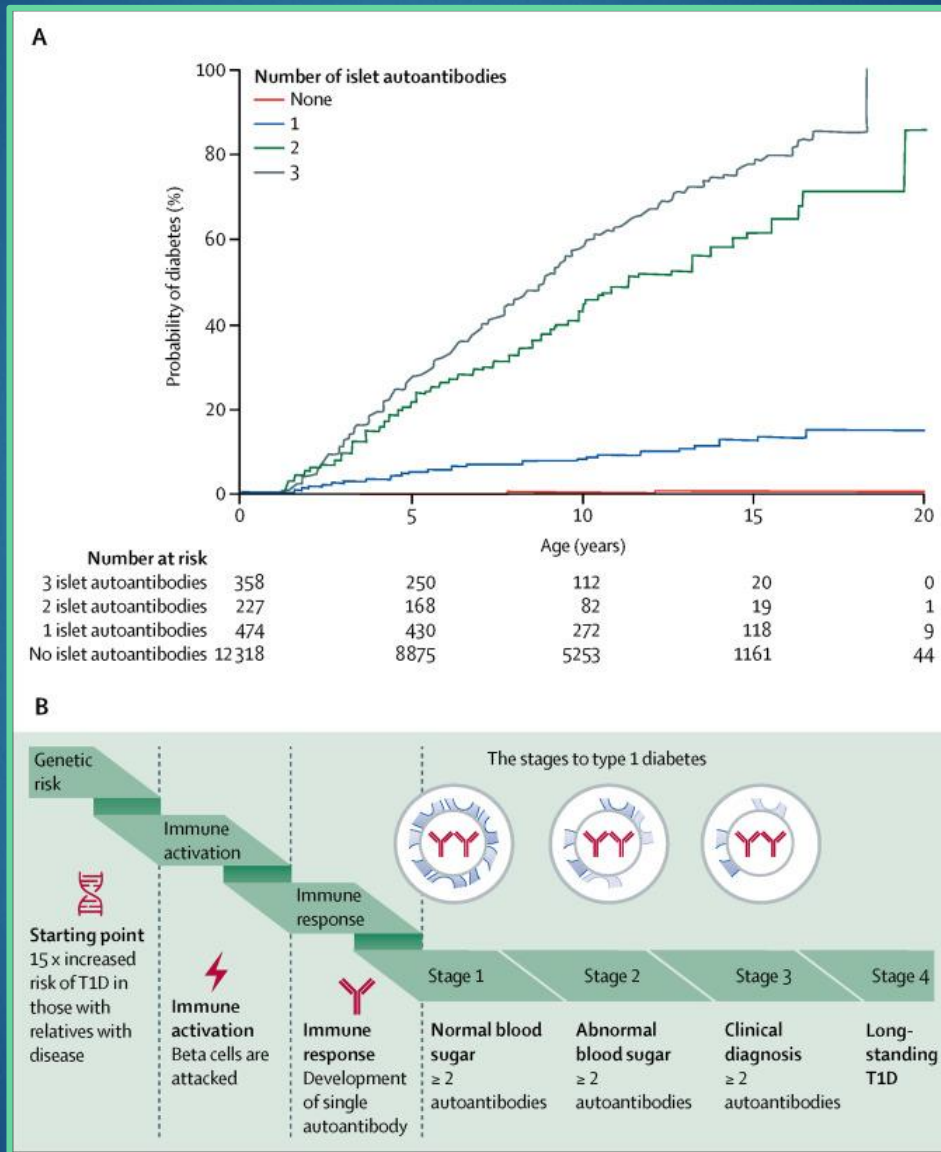
ICA: Adacık hc sitoplazmik, IAA: İnsülin, GADA: Glutamik asit dekarboksilaz, IA-2A: Adacık antijeni-2, ZnT8A: Çinko transporter 8, Tspan7: Tetraspanin 7 otoantikorları

- ICA
- IAA
- IA-2A
- ZnT8A
- IA-2 β A
- Tspan7A (GlimA-A)
- GADA

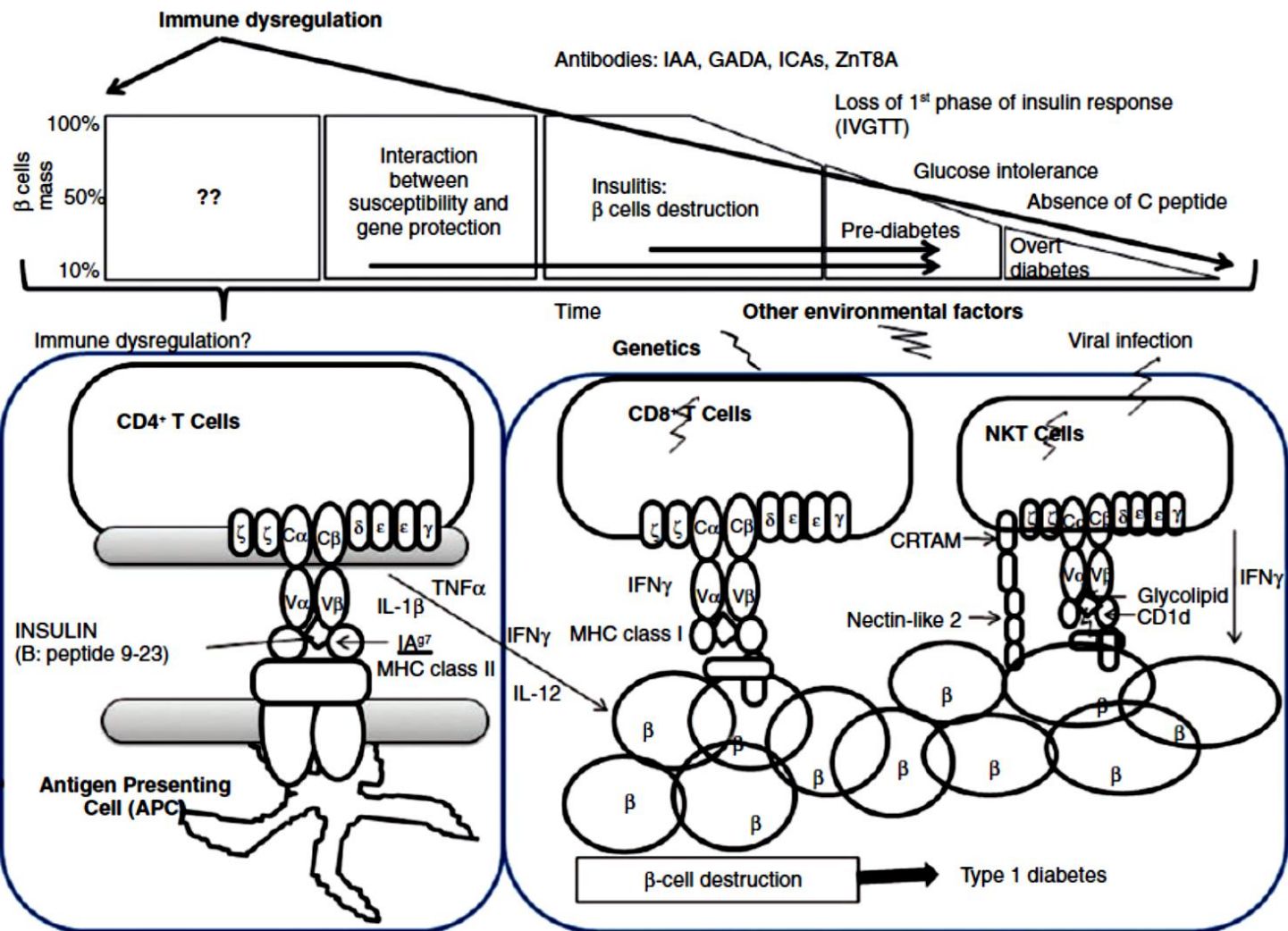
İmmunolojik Faktörler

- Yeni tanı T1D vakalarının:
 - **%60-80'inde GADA**
 - **%60-70'inde IA-2A (anti-tirozin)**
 - **ZnT8A (çinko transporter 8)**
 - **%30-50'sinde IAA(anti-insulin)**
 - **Tspan7A (Glima) antikorları saptanır**
- OtoAb sensitivite/spesifitesi etnisite ve takip süresine göre değişir
 - **3 Ab (+) ise HR: 55,3**
 - **2 Ab (+) ise HR: 14.5**
 - **1 Ab (+) ise HR: 3.0** (Veluzzi F, et al. 2016).
- **CD8+ T hc'ler**, β -hc ölümünden sorumludur. Bu Ag-spesifik (GAD65) ve HLA-kısıtlı formlarda kanıtlanmıştır
- CD8+ T hc'ler; insülin, IA-2 (insulinoma ilişkili antijen 2) ve GAD-65'in çeşitli epitoplarına spesifiktir ve β -hc'lerine patojen etkilidir
- Bir çalışmada CD8+ T hc'lerin GAD65, ZnT8 ve IA-2 antijenlerine otoreaktif olduğu gösterilmiştir

Tip 1 Diyabet Patogenezinde Katkıda Bulunan Faktörler



Tip 1 Diyabet Patogenezi



Modified from Gomez-Diaz et al. Curr Diabetes Rev 2011;7(4): 278-283.

Eisenbarth GS. N Engl J Med 1986;314:1360-8.

Chatenoud L, et al. Nat Rev Immunol 2007;7:622-32.

Tip 1 Diyabet Patofizyolojisinde NKT Hücreleri

- **CD4+CD25+ T ve doğal öldürücü T (NKT) hücreler** T1D'de düzenleyicidir
- NKT, 1987'de farede ve daha sonra insanda tanımlanmış
- Heterojen: **CD4+**, **CD4-**, **CD8-** veya **CD8+** olabilir
- İnsanda Va24 ve V β 11 değişken bölgelerinden oluşur, TCR repertuvarını ifade eder
- Çoğu T hc'nin aksine, NKT hc, CD1d moleküllerinin varlığında lipidleri tanır. CD1d molekülleri bağlamında sunulan Ag'lere yanıt verir ve IFN- γ veya IL-4 gibi sitokinleri salgılayarak düzenleyici işlevlere aracılık eder
- **NKT hc**'leri inflamasyon bölgesinde önemli sayıda bulunur, belki de diyabet riskinin göstergesi?
- NKT hücrelerinin sıklığı, tolerojenik dendritik hc alt kümesinin göreceli frekansı ile ilişkili

Tip 1 Diyabet Patofizyolojisinde NKT Hücreleri

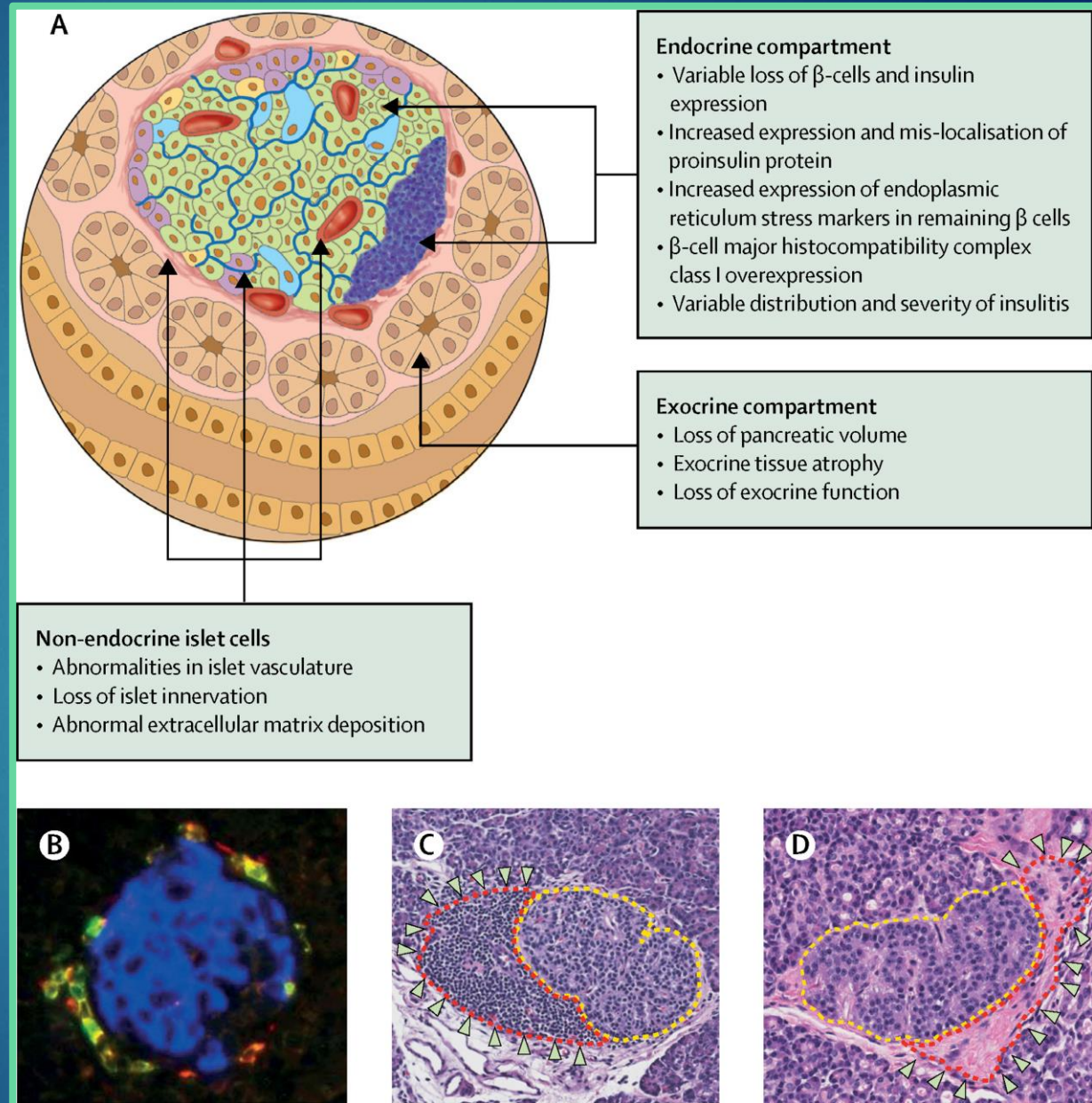
- NKT hc eksikliğinin, T1D ile ilişkili bazı risk genleri (IDD9 ve IDD6 (Idd9.1, Idd6, Nkt1 ve Nkt2 loküsleri) tarafından kodlandığı kanıtlanmış
- **Son 10 yılda, T1D’de yapılan çalışmalarda NKT hc sayısında ve IL-4 üretim kapasitesinde azalma olduğu bildirilmiş**
- Diğer çalışmalarda ise bu hc’lerin arttığı gösterilmiş
- Diğer taraftan T1D seyrinde NKT hc, hem sıklık hem de IL-4 üretimi bakımından değişmemekte
- Kolombiya’da otoimmün tiroid hast. olan T1D ve T2D hastaları, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T1D ve sağlıklı kontroller arasında herhangi bir farklılık bulunmamış (Roman-Gonzales A, et al. 2009)
- Fakat T2D’de NKT hc sayısı artmıştır

Carnaud C, et al. J Immunol 2001;166:2404–11. Esteban LM, et al. J Immunol 2003;171:2873–8. Rocha-Campos AC, et al. Diabetes 2006;55:1163–70. Kent S, et al. J Immunol 2005;175:4458–64. Kukreja A, et al. J Clin Invest 2002;109:131–40. Rodacki M, et al. Diabetes 2007;56:177–85. Janos K, et al. J Leukoc Biol 2006;81:654–62. Roman-Gonzalez A, et al. Human Immunol 2009;70:262–8. Montaya CJ, et al. Immunology 2007;122:1–14.

Tip 1 Diyabet Patogenezi: Heterojenite

- **ISGs (IFN-uyarılı genler):** IFN, anti-viral durumda tutmak için hc'leri upregule eder (GBP1, TLR3, OAS1, EIF2AK2, HLA-E, IFI6 ve STAT1)
 - T1D/insülitiste bu genlerin seviyesi artmıştır. Adacıkların etrafında insülitis varlığı = ISGs gen seviyesi x 5.
 - Bu abartılı ifadenin T1D ilerlemesindeki rolü?
- **T1D gençlerde ve erişkinlerde farklıdır:**
 - **Gençlerde T1D:** β -hc kaybı hızlıdır (%75–85), durum β -hc rejenerasyon potansiyelinin yüksek olması ile dengelenir. Esas olarak **AIA** tespit edilir
 - **Erişkin başlangıçlı T1D:** β -hc kaybı tedricidir (%60–75); fakat rejenerasyon kabiliyeti düşüktür. Daha ziyade **GADA** saptanır
- **C-peptid üretimindeki kayıp** vakadan vakaya **farklıdır**, nedenleri ?

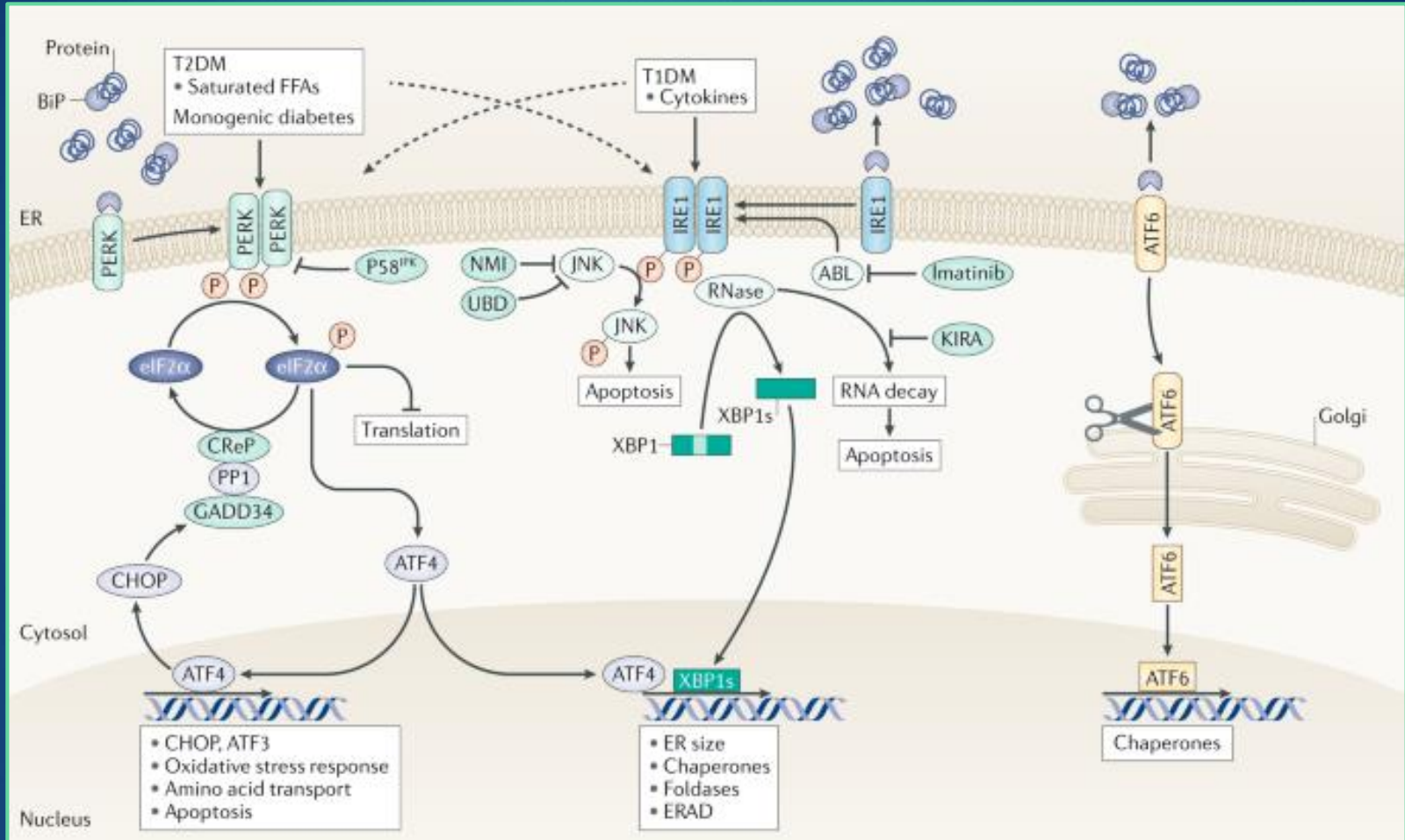
Tip 1 Diyabette Endokrin ve Ekzokrin Bozukluklar



Tip 1 Diyabette Çevresel Risk ve Koruyucu Faktörler

Risk Faktörleri	Koruyucu Faktörler
• Koksaki B virus inf.	• Uzun süre anne sütü alınması
• İnek sütüne erken başlanması ve uzun süre kullanılması, tahıllar (gluten?)	• D vitamini desteği alınması
• Yüksek enlemler bölgeler	• Poliunsatüre yağ asitleri (PUFA)
• Soğuk mevsimler	• İntestinal mikrobiyota
• Boy uzaması ve kilo artışının hızlandığı dönemler	• Çok kardeşli olmak
• Beyaz ırk	
• İleri anne yaşı (>35 yaş)	

Tip 1 ve Tip 2 Diyabette Endoplazmik Retikulum (ER) Stresi



β -hücresi

T1D'de ER stresi IRE1 (islet regulatory element 1) üzerinden etkilidir.

Çevresel Faktörler

- Birçok çevresel maruziyet faktörü
- Bebek ve yetişkin diyeti (bebeklerde inek sütü: B-kazein hipotezi tartışmalı)
- **D vit.:** Yakın zamanlı bir çalışmada, D vit ile CRP, ayrıca IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-4 ve IL-10 gibi sitokinlerle önemli bir ters ilişki bulunmuş (Talaat IM, et al. J Endocrinol Investig 2016;39(12):1425–34)
- Virüslere (örneğin enterovirüsler) erken yaşta maruz kalma
- Bağırsak mikrobiyom çeşitliliğinin azalması
- Obezite
- ER stresine yol açan faktörler

Çevresel Faktörler

- **Epigenetik modifikasyonlar** çevresel risk faktörlerini açıklamada ve **hijyen hipotezi** ile uyumlu, küçük yaşlarda mikroplar, diğer patojenler ve alt-ürünleri gibi çevresel faktörlere maruziyet **immünolojik toleransı** indükler; atopi ve otoimmün hast. azaltır
- **IFIH1**: Genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler IFIH1 (MDA5: Melanoma 5 diferensiyasyonu ile ilişkili) geni ile anlaşılmıştır
 - **IFIH1 fonksiyonunun azaldığı varyantların T1D'ye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir**
- **Pikornavirüsler** enterovirüsleri de kapsayan geniş bir ailedir. Hc içi Pikornavirüs RNA'sı, IFIH1 ve IFN yolağını aktive eder
- **Enterovirüslerin β -hc'lerinde IFIH1 aktivasyonuna ve IFN yükselmesine yol açtığı; MHC sınıf I ifadesini artırdığı, CD8+ T hc'lerini aktive ettiği ve pankreas β -hc ölümüne sebep olduğu ileri sürülmüştür**

Çevresel Faktörler

- **Koksaki B, parotitis virüsleri:** T1D'yi başlatır, hızlandırır
- **Konjenital rubella sendromu:** In utero maruziyetten 5-30 yıl sonra T1D riski %30; T lenfosit aktivitesini uyarır, β -hc infeksiyonuna yol açar.
- **Sitomegalovirüs:** β -hc infeksiyonuna neden olur, T hc'nin klonal aktivasyonunu ile makrofajların pankreasa alınmasını indükler
- **Kabakulak hastalığı**nda β -hc'de sınıf I ve II HLA ifadesi artar
- **Parvovirüs**, β -hc'yi infekte etmez, bunun yerine Th1 bağışıklık tepkisini aktive ederken Th2 tepkilerini artırmak için makrofajları kullanır.
 - **Viral infeksiyonları hızla tedavi edilememesi**, T1D'nin gelişimi ve ilerlemesi sırasında β -hc'nin **apoptoz**undan kısmen sorumlu?
 - **Seyirci hipotezi:** β -hc'nin infeksiyonu ile pro-inflamatuvar sitokinlerin salınması hücre ölümünü açıklar
 - **Moleküler taklit: Rotavirüse** atfedilen mekanizma, çelişkili deneysel sonuçlar nedeniyle tartışmalı

Mikrobiyota

- Bağırsak mikrobiyotası diyet, yaşam tarzı, antibiyotikler, doğum şekli (sezaryen) ve emzirme gibi faktörlerden etkilenir.
- Bağırsak mikrobiyotasının dengesi, bağışıklık sisteminin işlevi ve fizyolojik mekanizmalar için gereklidir
- **Disbiyoz:** Bağırsak mikrobiyomundaki dengesizlik T1D patogenezi ile ilişkili
- Bağırsak mikrobiyotası, T1D ile çölyak hast arasındaki yakın ilişkinin kanıtladığı gibi, diyetteki değişikliklerden etkilenir.
- Diyetin değişmesi (Batılılaşması) T1D'nin küresel artışını açıklar

Mikrobiyota

- İspanya'da bir araştırmada T1D'de, kontrollere göre;
 - **Clostridium** daha yüksek, **Bifidobacterium** daha düşük bulunmuş, glisemi ile ilişkili olduğu düşünülmüş
 - T1D çocuklarda bakteri kalitesi kontrollere göre daha düşük (Murri M, et al. BMC Med 2013;11:46)
- Meksika'da yeni teşhis edilmiş T1D çocuklarda **Bacteroides** daha yüksek, sağlıklı çocuklarda ise **Prevotella** daha yüksek bulunmuş (Mejía-León ME, et al. Sci Rep 2014;4:3814)
 - İki yıllık tedaviden sonra, her iki bakteri seviyesinin de sağlıklı çocuklardakine dönmesi, diyabet riskini azaltmak için mikrobiyotanın tedavide kullanılma olasılığı?

Mikrobiyota

- T1D'li çocuklarda **Bacteroidetes** yüksek iken, obez çocuklarda bu seviye azalmış, ancak **Lactobacillus** artmıştır (Armougom F, et al. PLoS One 2009;4(9):e7125).
 - Bu fark, bağırsak mikrobiyom profiline ek olarak genetik risk gibi faktörlere de bağlı olabilir
- Amerikalı ve Avrupalı çocukları içeren **TEDDY çalışmasında, probiyotik takviyenin, yalnızca yüksek riskli genotipi olanlarda (DR 3/4) adacık otoimmünitesin azalmasıyla ilişkili** olduğu gösterilmiştir (Uusitalo U, et al. JAMA Pediatr 2016;170(1):20–8)
 - Diğer genotiplerde herhangi bir yararın olmaması, yüksek riskli bireyler için terapötik bir stratejiye işaret edebilir.
- Genetik, infeksiyonlar ve mikrobiyota profilini etkileyen birçok faktör ile daha fazla araştırmaya ihtiyaç var

Sonuç

- Genetik yatkınlıkta HLA genleri, T1D riskinin %50'sinden, diğer %50'den non-HLA genler (Örn. PTPN22, CTLA-4 ve IFIH1) sorumlu
- T1D riskini/koruyuculuğunu belirleyen genler ülkeye ve etnisiteye göre değişir
- OtoAg'e karşı ≥ 2 otoAb saptanması risk göstergesi
- NKT hc sayısının inflamasyon bölgesinde artması, diyabet riskinin belirteci olabilir
- T1D prevalansındaki artıştan çevresel faktörler sorumlu
- Teknolojik gelişmeler, insülitise genetik aşırı ifadeyi belirleyebilir
- Disbiyozis immun sistemdeki değişikliklere katkıda bulunur
- Güncel çalışmalar hastalığın epigenetik özelliklerine yönelmiştir

İlginiz ve sabrınız için teşekkür ederim.

satman@istanbul.edu.tr

ilhan.satman@tuseb.edu.tr