

Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrzu

Genetyczne uwarunkowania nefropatii cukrzycowej

Genetic aspects of diabetic nephropathy

Nefropatia cukrzycowa jest bardzo poważnym, późnym powikłaniem zarówno cukrzycy typu 1, jak i typu 2 [1–11]. Po 20–25 latach trwania cukrzycy typu 1 powikłanie to rozwija się u 30–40% pacjentów [1–5]. Podobne ryzyko rozwoju nefropatii cukrzycowej stwierdza się u chorych na cukrzycę typu 2 [6–10]. Wynika z tego jednoznacznie, że nie wszyscy chorzy na cukrzycę zarówno typu 1, jak i typu 2 są podatni na rozwój tego powikłania. Wskazuje to pośrednio na znaczącą rolę czynników genetycznych [11]. Sugestię tę potwierdzają badania epidemiologiczne i rodzinne przeprowadzone u chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 [2–9]. Zgodnie z aktualną wiedzą patogeneza nefropatii cukrzycowej jest złożona i nie w pełni poznana. Prawdopodobnie wiele czynników genetycznych bierze udział w jej rozwoju. Poszczególne grupy genów kandydatów zwiększających ryzyko rozwoju nefropatii cukrzycowej przedstawiono w tabeli 1.

Geny regionu HLA

Region HLA długości około 3 cM jest zlokalizowany na krótszym ramieniu chromosomu 6 i składa się z trzech połączonych ze sobą grup genów: genów klasy I (HLA-A, -B, -C) (6q21.3), genów klasy II (HLA-DR, -DQ, -DP) (6q21.1) oraz genów klasy III.

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. med. Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii
Śląskiej Akademii Medycznej
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze
tel.: (0 32) 271 25 11, fax: (0 32) 271 46 17

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 1, 7–20
Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 6.11.02 Przyjęto do druku: 9.12.02

Tabela 1. Grupy genów kandydatów mogących zwiększać ryzyko rozwoju nefropatii cukrzycowej

Geny mające znaczenie w etiologii cukrzycy typu 1 i typu 2
a. Geny regionu HLA
b. Geny regionu insuliny
c. Geny biorące udział w etiologii cukrzycy typu 2
Geny uczestniczące w regulacji ciśnienia tętniczego
a. Geny układu transporterów kationów
b. Geny układu renina-angiotensyna
c. Geny wrażliwości na insulinę
d. Gen przedsiorkowego peptydu natriuretycznego
e. Gen śródłonkowej syntazy tlenu azotu
f. Geny adducyny i endoteliny
g. Inne geny biorące udział w regulacji ciśnienia tętniczego
Geny kodujące składowe kłębuszka nerkowego
Geny biorące udział w niezależnym od insuliny metabolizmie glukozy
Geny biorące udział w regulacji gospodarki lipidowej
Inne geny

Usiłowano znaleźć związek pomiędzy określonym genotypem HLA a ryzykiem rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 1 [11–15], ale w większości przeprowadzonych badań nie stwierdzono związku między polimorfizmami genów układu HLA a ryzykiem rozwoju nefropatii [11, 14, 15]. Wykazano natomiast 2-krotny wzrost ryzyka rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 1 nosicieli antygeny HLA-A2 [16]. Wydaje się, że HLA-A2 jest czynnikiem zwiększającym cytotoksyczność T limfocytów w nerkowym śródmiąższu. Z kolei pojedyncze badania wykazały wzrost ryzyka rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 1 z obecnością antygenów

HLA-DR3 i HLA-DR4 [17]. Ponieważ wyniki innych doniesień są kontrowersyjne, zagadnienie to wymaga dalszych badań [14, 15].

Geny regionu insuliny

Region genu insuliny ma długość około 50 kbp, zlokalizowany jest na chromosomie 11p15. Zawiera on informacje dotyczące trzech genów: genu hydroksylazy tyrozyny, genu insuliny oraz genu insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 2. Chorzy na cukrzycę typu 1, u których występuje polimorfizm w regionie genu insuliny (VNTP w okolicy 5' genu insuliny), są bardziej podatni na rozwój nefropatii [11, 18]. Jednak mechanizm tego zjawiska nie jest łatwy do wytłumaczenia. Jedną z hipotez (wymieniona w poprzednich pracach) zakłada, że rozwój nefropatii zależy od polimorfizmu genów leżących w okolicy genu insuliny. Według innej hipotezy chorzy na cukrzycę typu 1 wraz z polimorfizmem genów regionu insuliny są szczególnie predysponowani do rozwoju powikłań nerkowych, jednak nie wszyscy autorzy potwierdzili te sugestie [15].

Geny biorące udział w etiologii cukrzycy typu 2

Wykazano, że allele na ludzkim chromosomie 20 i 12 w pobliżu genów dla MODY1 i MODY3 u osób rasy białej mogą być odpowiedzialne za wzmożone ryzyko występowania nefropatii cukrzycowej. Opisano również, że mutacja HNF-1 β , będąca przyczyną MODY5, wiąże się z szybszym postępem niewydolności nerek u chorych na cukrzycę [19]. Nie wszyscy jednak potwierdzają to stanowisko [20].

Geny układu transporterów kationów

U chorych na cukrzycę typu 1 ciśnienie tętnicze wzrasta we wczesnej fazie nefropatii cukrzycowej. U rodziców dzieci cierpiących na cukrzycę typu 1 i mających nefropatię cukrzycową ciśnienie tętnicze jest znamienne wyższe niż u rodziców dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 bez nefropatii. Z kolei wykazano, że powikłania nerkowe występują częściej u tych chorych na cukrzycę typu 1, u których jest podwyższona erytrocytarna aktywność kotransportu sodowo-litowego, która jest genetycznym wskaźnikiem predyspozycji do nadciśnienia tętniczego. W warunkach *in vivo* jednym z transporterów kationów jest wymiennik sodowo-wodorowy (NHE). Wymiennik ten reguluje pH wewnątrzkomórkowe, jak również objętość i zdolność komórek do proliferacji. Jego aktywność jest wzmożona w płytkach, leukocytach, mięśniach oraz w mięśniówce naczyń u chorych z nadciśnieniem tętniczym [11]. Ng i wsp. [21]

wykazali wzrost zarówno aktywności NHE, jak i wewnątrzkomórkowego pH w leukocytach u chorych na cukrzycę typu 1 z białkomoczem w porównaniu z chorymi na cukrzycę typu 1 bez białkomoczu. Jeśli istnieją cukrzycowe zmiany metaboliczne, hiperreaktywność NHE może nasilać hipertrofię kłębuszków oraz powodować wzrost objętości *mezangium*. Choć nie wykazano związku pomiędzy NHE-1 i nadciśnieniem tętniczym, jednak roli NHE-1 w etiologii nefropatii cukrzycowej nie można tak łatwo wykluczyć. Dotychczas nie udało się wykazać polimorfizmu genu NHE-1. Przeprowadzono pojedyncze badania dotyczące NHE-3, nie wykonano jeszcze badań nad NHE-2, NHE-4 i NHE-5.

Geny układu renina-angiotensyna

Układ renina-angiotensyna pełni podstawową rolę w regulacji ciśnienia tętniczego i przemian sodowych. Składa się on z 4 białek: reniny, angiotensynogenu, enzymu konwertującego oraz receptora I dla angiotensyny II.

Renina

Renina (EC 3.4.23.15) jest białkiem katalizującym przemianę angiotensynogenu w angiotensynę I. Gen reniny jest zlokalizowany na chromosomie 1q32. Liczy około 12 kb i składa się z 10 egzonów [22]. Nie wykazano powiązania między polimorfizmem Hind III RFLP w genie reniny a nadciśnieniem samoistnym [23].

W przeprowadzonych badaniach wykluczono również znaczącą rolę genu reniny jako czynnika determinującego rozwój nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 1 [11, 24, 25].

Angiotensynogen

Angiotensynogen jest białkiem (α -globuliną) syntezowanym w wątrobie. Spadek ciśnienia tętniczego jest czynnikiem zwiększającym syntezę angiotensynogenu.

Gen angiotensynogenu jest zlokalizowany na chromosomie 1q42, składa się z 5 egzonów [26]. Nadciśnienie tętnicze samoistne występuje częściej u chorych, u których stwierdzono polimorfizm genu angiotensynogenu, polegający na zmianie w pozycji 235 metioniny na treoninę lub w pozycji 174 treoniny na metioninę [23, 27, 28]. Zmiana ta powoduje, że syntetyzowane białko ma zmniejszony klirens i większe powinowactwo do reniny [29]. Zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2 nie wykazano znamiennego związku pomiędzy polimorfizmem M235T genu angiotensynogenu a rozwojem nefropatii cukrzycowej. Sugeruje się, że istnieje niewielki, niezależny od nadciśnienia tętniczego, wpływ

polimorfizmu M235T na rozwój nefropatii [30]. Prawdopodobnie inny polimorfizm w innym miejscu genu angiotensynogenu może być przyczyną rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 1. W *Case Control Study* (badania przeprowadzone przez Fogartiego i wsp. [31]), przeprowadzonych u 95 chorych na cukrzycę typu 1 z nefropatią, wykazano znamienne większą częstość występowania genotypu TT ($p < 0,025$) niż u chorych bez nefropatii. Współczynnik ryzyka rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 1 był 2,7-krotnie większy (95% CI, 1,04–7,52) niż u chorych z innym genotypem (MM lub MT) [11]. W badaniach własnych [32, 33] autorzy również nie wykazali powiązania między polimorfizmem M235T genu angiotensynogenu a występowaniem nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2 trwającą poniżej 10 i poniżej 20 lat. Również inni badacze nie stwierdzili tej zależności [34–38].

Do metaanalizy (której dokonał autor niniejszej pracy) dotyczącej znaczenia polimorfizmu 235T genu angiotensynogenu włączono 4540 chorych na cukrzycę. Nie wykazano znamiennej różnicy w rozkładzie polimorfizmu M235T genu angiotensynogenu pomiędzy chorymi na cukrzycę z nefropatią i bez niej. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 stwierdzono znamienne różnicę w rozkładzie polimorfizmu M235T genu angiotensynogenu między chorymi z nefropatią i bez niej. Podobnej zależności nie zanotowano u chorych na cukrzycę typu 2. Należy jednak zaznaczyć, że w grupie chorych na cukrzycę typu 1 analizie poddano tylko rasę białą, podczas gdy w grupie chorych na cukrzycę typu 2 zarówno rasę białą, jak i rasę azjatycką. Istnieją znamienne różnice rasowe w rozkładzie polimorfizmu M235T genu angiotensynogenu. W przypadku rasy białej procentowy rozkład alleli M genu angiotensynogenu wynosi 54% (zarówno u chorych z nefropatią, jak i bez niej), zaś 46% (zarówno u chorych z nefropatią, jak i bez niej) stanowi allel T. W rasie azjatyckiej procentowy rozkład alleli M genu angiotensynogenu wynosi 22% (u chorych z nefropatią — 22%, u chorych bez nefropatii — 21%), zaś 78% (u chorych z nefropatią — 78%, u chorych bez nefropatii — 79%) dotyczy allelu T. W obu grupach analizowanych oddzielnie również nie stwierdzono znamienych różnic.

Enzym przekształcający angiotensynę (konwertaza angiotensyny) (ACE)

Enzym konwertujący angiotensynę I (EC 3.4.15.1), zwany również kininazą II, jest dwupeptydylokarboksypeptydazą rozkładającą angiotensynę I do angiotensyny II. Gen enzymu konwertującego jest zlokalizowany na chromosomie 17 (17q23) [39].

W 1990 roku po raz pierwszy opisano polimorfizm genu enzymu konwertazy angiotensyny. Główny polimorfizm genu enzymu przekształcającego angiotensynę dotyczy intronu 16 [36]. Wykazano występowanie u części badanych w tym intronie insercji (liczącej 287 par zasad) lub delecji (brak tego fragmentu). Stężenie enzymu przekształcającego angiotensynę (ACE, *angiotensin converting enzyme*) w surowicy krwi jest zdeterminowane genetycznie. Wykazano, że u chorych z genotypem DD-ACE stężenie ACE we krwi jest znamienne wyższe niż u chorych z genotypem ID lub ID-ACE [40–42]. Również w badaniach własnych potwierdzono, że u chorych z genotypem DD stężenie ACE jest wyższe niż u chorych z ID ACE i II ACE [43].

Wykazano, że wzrost ciśnienia tętniczego, oporności naczyń krwionośnych w nerce oraz stężenia aldosteronu po podaniu angiotensyny I był znacznie większy u osób z genotypem DD, przy normalnej podaży sodu w diecie. Po ograniczeniu podaży sodu w diecie zależność ta zanika [44]. Dowodzi to powiązania między układem genetycznym ACE genotyp a wpływami środowiska (podaż sodu).

Sama delecja w intronie 16 genu enzymu konwertującego nie bierze udziału w regulacji transkrypcji tego genu. Z kolei wykazano, że u homozygot DD ryzyko zawału serca jest 1,6-krotnie większe. U chorych z grupy niskiego ryzyka i z polimorfizmem DD-ACE prawdopodobieństwo wystąpienia zawału jest aż 3 razy większe. Z jednej strony można sugerować, że insercja w intronie 16 genu enzymu konwertującego jest elementem hamującym ekspresję, zaś delecja w intronie 16 może aktywować gen enzymu konwertującego. Z drugiej strony (co jest bardziej prawdopodobne) polimorfizm I/D genu enzymu konwertującego sam w sobie nie ma znaczenia czynnościowego. Może on być natomiast wskaźnikiem zmiany czynnościowej w genie enzymu konwertującego, „położonej proksymalnie w stosunku do intronu 16”, będąc jednocześnie w *linkage disequilibrium* z polimorfizmem w części regulatorowej genu. Dwa z polimorfizmów występujących w części promotorowej genu enzymu konwertującego (A -240 T i T-93) są w słabym *linkage disequilibrium* z polimorfizmem I/D genu enzymu konwertującego, na co wskazują przedstawione ostatnio badania. Częstość podwyższonego stężenia ACE w powiązaniu z polimorfizmem D genu enzymu konwertującego wynosi 78%. Jest więc niższa od 100%. Zatem 22% chorych z wysokim stężeniem ACE we własnym genotypie ma insercję w intronie 16 genu ACE. Przeprowadzone badania przemawiają więc za tym, że polimorfizm I/D genu enzymu konwertującego jest wskaźnikiem dla innego

blisko położonego miejsca genomowego (w strukturze genu enzymu konwertującego), odpowiedzialnego za stężenie ACE. Prawdopodobnie ten nieznanym jeszcze polimorfizm, będący w *linkage disequilibrium* z polimorfizmem I/D genu ACE, jest odpowiedzialny za tkankowe stężenie ACE. Inna natomiast zmiana w genomie, leżąca w dużej odległości od genu ACE, byłaby odpowiedzialna za transfer tkankowy i eliminację z krążenia ACE.

Wykazano również, że obecność u chorych genotypu DD ACE z jednej strony wiąże się z gorszą odpowiedzią na podany lek blokujący ACE, zaś z drugiej — zwiększa tempo obniżenia filtracji kłębuszkowej [43], co potwierdzili inni badacze [45].

Do metaanalizy dotyczącej znaczenia polimorfizmu I/D genu ACE, autor włączył 7383 chorych na cukrzycę. Ogólnie metaanalizą objęto 29 badań dotyczących znaczenia polimorfizmu I/D genu ACE w rozwoju nefropatii cukrzycowej. Spośród nich 14 przeprowadzono u chorych na cukrzycę typu 1 (1562 chorych na cukrzycę typu 1 z nefropatią oraz 1429 chorych na cukrzycę typu 1 bez nefropatii), zaś pozostałych 15 badań — u chorych na cukrzycę typu 2 (2167 chorych na cukrzycę typu 2 z nefropatią i 2255 chorych na cukrzycę typu 2 bez nefropatii). Spośród 14 badań dotyczących chorych na cukrzycę typu 1, 13 przeprowadzono u chorych rasy białej, zaś 1 — u chorych rasy azjatyckiej. Spośród 15 badań, obejmujących chorych na cukrzycę typu 2, 8 przeprowadzono u chorych rasy białej, zaś 7 — u chorych z populacji azjatyckiej. Wykazano znamiennej różnicę w rozkładzie badanego polimorfizmu (I/D genu ACE) między chorymi na cukrzycę z nefropatią i bez niej. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 wykazano znamiennej większą częstość polimorfizmu D u chorych z nefropatią w porównaniu z pacjentami bez nefropatii. Podobnej zależności nie wykazano u chorych na cukrzycę typu 2, gdy połączono wyniki wszystkich badań przeprowadzonych u tych pacjentów (rasa biała i rasa azjatycka). Jeżeli jednak przeprowadzono analizę oddzielnie u chorych na cukrzycę typu 2 rasy białej, nie stwierdzono znamiennej różnicy w rozkładzie polimorfizmu I/D między chorymi z nefropatią i bez niej, natomiast u chorych na cukrzycę typu 2 rasy białej wykazano istotnie większą częstość występowania allelu D u chorych z nefropatią niż bez nefropatii. Należy podkreślić, że istnieją znamienne różnice rasowe w rozkładzie polimorfizmu I/D genu ACE. W przypadku rasy białej procentowy rozkład alleli D genu ACE wynosi 55–56% (zarówno u chorych z nefropatią, jak i bez niej), zaś 44–45% (zarówno u chorych z nefropatią, jak i bez niej) stanowi allel I. W rasie azjatyckiej

procentowy rozkład alleli I/D genu ACE rozkłada się następująco: allel D występuje u 44% pacjentów z nefropatią oraz u 34% osób bez nefropatii, zaś allel I — u 56% chorych z nefropatią 56% i aż u 66% chorych bez nefropatii. Przeprowadzone wyniki badań wskazują na znaczenie polimorfizmu I/D genu ACE w rozwoju nefropatii cukrzycowej, szczególnie u chorych na cukrzycę typu 1 oraz u chorych na cukrzycę typu 2 rasy azjatyckiej. Potwierdzają to obserwacje Gohda i wsp. [46], którzy w wieloosrodkowym badaniu obejmującym chorych na cukrzycę typu 2 w homogennej populacji japońskiej (748 badanych) wykazali, że częstość występowania genotypu DD ACE jest znamiennej większa u chorych w bardziej zaawansowanych stadiach rozwoju nefropatii (od III b do V stadium podziału Mogensena). Autorzy ci [46] wykazali również, że ryzyko rozwoju terminalnej niewydolności nerek jest największe u chorych z genotypem DD ACE (OR = 2,27, 95% CI 1,12–4,61). Autorzy sugerują, że genotyp DD wiąże się z szybszą progresją nefropatii [46].

Wykazano, że obecność polimorfizmu DD ACE u chorych na cukrzycę typu 2 z jawną nefropatią wiąże się nie tylko z szybszym postępowaniem rozwoju niewydolności nerek, ale i większą śmiertelnością ogólną [47]. Z kolei nie wykazano zależności między zaburzeniami wewnątrznerkowej hemodynamiki a polimorfizmami genu ACE I/D oraz eNOS [48].

Znaczenie powyższego polimorfizmu w rozwoju nefropatii cukrzycowej u osób rasy białej chorych na cukrzycę typu 2 jest niewielkie. Solini i wsp. [49] obserwowali zależność pomiędzy zaawansowaniem zmian histologicznych w nerkach 77 osób rasy białej chorych na cukrzycę typu 2 (ze znamiennej mikroalbuminurią) a genotypem I/D ACE. Autorzy przeprowadzili morfometryczną analizę bioptatów nerkowych. W swoim badaniu wykazali większą grubość błony podstawnej kłębuszka nerkowego oraz obserwowali większą objętość *mezangium* u chorych z genotypem DD ACE. Przeprowadzając test regresji wielorakiej, wykazali, że genotyp I/D ACE jest, obok czasu trwania cukrzycy oraz HbA_{1c}, niezależnym czynnikiem ryzyka determinującym grubość błony podstawnej kłębuszka nerkowego. Autorzy sugerują, że genotyp ACE DD jest pomocny w identyfikacji większego ryzyka do szybszej progresji nefropatii cukrzycowej [49].

Występowanie słabej zależności między polimorfizmem I/D genu ACE a nefropatią cukrzycową, szczególnie u osób rasy białej chorych na cukrzycę typu 2, było podstawą do rozpoczęcia badań nad innymi polimorfizmami genu ACE. Korzystając z techniki DGGE, wykazano obecność 5 innych polimorfi-

zmów DNA w obrębie genu ACE. Najbardziej ciekawym okazał się polimorfizm I-Dde genu ACE. Polimorfizm tego miejsca składa się z 3 alleli (+, - i =), zależnie od zmian w intronie 7 genu ACE. Allele + występowały częściej u chorych na cukrzycę typu 1 z nefropatią [11] (*Case Control Study* — 74 pacjentów z nefropatią i 77 osób bez nefropatii). Ryzyko rozwoju nefropatii wzrasta 4-krotnie przy łącznym występowaniu alleli + i = I-Dde [11]. Badając ten polimorfizm u chorych na cukrzycę typu 2 rasy białej, nie wykazano poprzednio wymienionej zależności [33].

Receptor 1 dla angiotensyny II (AT1)

AT1 jest głównie zlokalizowany na komórkach mięśniowych gładkich naczyń oraz w nerkach. Ta izoforma jest odpowiedzialna za działanie wazopresyjne angiotensyny II.

Gen receptora 1 dla angiotensyny II jest zlokalizowany na chromosomie 3 (3q21–q25). Składa się z 5 egzonów, liczy około 55 kb. Egzony mają wielkość 59–2014 par zasad [50]. Cztery pierwsze egzony nie ulegają translacji.

Badając gen dla AT1, wykazano kilka polimorfizmów DNA (T573C, A1166C, A1878C). W badaniach przeprowadzonych w *Joslin Clinic* wykazano, że polimorfizm A1166C może przyczynić się do wzrostu ryzyka rozwoju nefropatii, szczególnie jeżeli współistnieje ze złą kontrolą glikemii u chorych na cukrzycę typu 1 [35], jednak inni badacze nie potwierdzili tego związku [42, 51–54].

Moczulski i wsp. [44] w bardzo oryginalnym badaniu wykazali, że na odcinku 20 cM, obejmującym również gen receptora 1 dla angiotensyny II (AT1), znajduje się miejsce odpowiedzialne za rozwój nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 1. Dokładne określenie tego miejsca wymaga dalszych badań.

Geny układu wrażliwości na insulinę

Receptor insuliny jest tetramerem zbudowanym z dwóch podjednostek α i dwóch podjednostek β . Podjednostki te są połączone mostkami siarczkowymi [55].

Gen receptora insuliny jest zlokalizowany na chromosomie 19 (19p 13,2). Liczy on 22 egzony: 11 pierwszych koduje podjednostki α (ta część genu ma wielkość 90 kb), pozostałe 11 egzonów koduje podjednostki β (ta część genu ma wielkość 30 kb) [56].

Badając gen receptora insuliny, wykazano u chorych na cukrzycę typu 1 ścisłą zależność pomiędzy polimorfizmem RsaI genu receptora insuliny (7–8 egzon), a częstością wczesnego jawnego białkomoczu u badanych chorych.

Gen przedstonkowego peptydu natriuretycznego

Przedstonkowe peptydy natriuretyczne (CANP, *atrial natriuretic peptide*) charakteryzują się masą cząsteczkową równą 3000–13 000. Ludzki 28 aminokwasowy ANP jest syntetyzowany z prekursora ANP. Zlokalizowano ANP w różnych regionach mózgu oraz w sercu. Działa on diuretycznie i natriuretycznie [57]. Wykazano, że myszy żywione standardowo z umiarkowaną podażą soli, bez genu ANP, mają wyższe ciśnienie tętnicze. Myszy heterozygoty ANP na standardowej diecie mają normalny poziom ANP oraz normalne ciśnienie tętnicze, natomiast u myszy na diecie wysokosodowej notuje się wysokie ciśnienie tętnicze. Praca ta dowodzi, że zmniejszenie syntezy ANP prowadzi do rozwoju sodowrażliwego nadciśnienia [58].

Gen ANP jest zlokalizowany na 1p36.2. U chorych na cukrzycę typu 1 wykazano znamienne częstsze występowanie genotypu H1/H2 niż u pacjentów z nefropatią cukrzycową, jednak inni badacze nie potwierdzili tej zależności [59]. U chorych na cukrzycę typu 2 nie obserwowano podobnej zależności [60].

Gen śródbłonkowej syntazy tlenu azotu

W badaniach przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 1 wykazano związek między polimorfizmem genu śródbłonkowej syntazy tlenu azotu, a ryzykiem rozwoju nefropatii [61].

Geny adducyny i endoteliny

Adducyna jest białkiem błonowym po raz pierwszy uzyskanym z ludzkich erytrocytów przez Gardnera i Bennetta w 1986 roku [62]. Znajdująca się w erytrocytach α -adducyna ma masę cząsteczkową około 200 kD. W każdym erytrocycie występuje w liczbie około 30 000 kopii. Białko to wiąże się z wysoko swoistą Ca^{2+} adrenomoduliną i jest w tym momencie substratem dla kinazy białkowej A i C. Jest heterodimerycznym białkiem alfa/beta zlokalizowanym w cewkach nerkowych.

Gen adducyny jest zlokalizowany na 4p16.3. Bianchi i wsp. w 1994 roku [63] wykazali, że punktowa mutacja w dwóch genach kodujących adducynę jest związana z podwyższeniem ciśnienia tętniczego u szczurów. Cusi i wsp. [64] wskazują, że ADD1 allele Trp 460 wiąże się z sodowrażliwością nadciśnienia oraz sugerują, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym i obecnym polimorfizmem Trp 460 szczególną rolę odgrywa stosowanie diuretyków i redukcja sodu w diecie. Również heterozygoty Trp/GlyADD1 wykazują większy efekt obniżenia ciśnienia tętniczego po

zastosowaniu diuretyków tiazydowych niż dzięki homozygoty Gly/Gly ADD1 (allele Gly 86,4%, allele Trp 13,6%).

Polimorfizm Gly460Trp wiąże się zatem z obecnością nadciśnienia tętniczego sodozależnego. Theodorou i wsp. [65] badali interakcje pomiędzy Gly460Trp a ryzykiem rozwoju nefropatii i nadciśnienia tętniczego i nie wykazali różnic w rozkładzie tego polimorfizmu między chorymi z nefropatią i bez niej oraz z nadciśnieniem tętniczym i bez niego.

Gen adducyny nie był jeszcze intensywnie badany u chorych na cukrzycę.

Nerkowa ekspresja endoteliny 1 wzrasta wraz z progresją choroby nerek również u chorych na cukrzycę. Wykazano także, że nieselektywna blokada receptorów dla endoteliny 1 działa renoprotekcyjnie. W tej sytuacji prawdopodobnie polimorfizm tych genów bierze udział w patogenezie nefropatii cukrzycowej. W badaniach własnych wykazano, że polimorfizm genu endoteliny 1 może brać udział w patogenezie nefropatii cukrzycowej [66].

Inne geny

Badano kilka innych genów, których polimorfizm miał wpływać na wzrost częstości nefropatii u chorych na cukrzycę. Wśród tych genów należy wymienić:

1. Gen haptoglobiny (16q22.1), którego fenotyp 1-1 jest związany z sodowrażliwością i wzrostem ciśnienia tętniczego w populacji ogólnej. Brakuje jednak badań w tym zakresie wśród chorych na cukrzycę. Wykazano, że na 16 chromosomie, w pobliżu genu haptoglobiny, jest zlokalizowany gen acylotransferazy lecytynowo-cholesterolowej. Acetylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa (ATLC) jest syntetyzowana w wątrobie i w krążeniu w postaci kompleksów z HDL [67]. Enzym ten prowadzi do estryfikacji wolnego cholesterolu w tkankach obwodowych i w ten sposób ułatwia wiązanie tego cholesterolu przez cząsteczki HDL. ATLC odgrywa więc bardzo istotną rolę w transporcie zwrotnym cholesterolu do wątroby. Wykazano, że mutacje ATLC przyczyniają się do utraty czynności tego enzymu. Prawdopodobnie mutacje ATLC zwiększają ryzyko rozwoju nefropatii cukrzycowej. W tej sytuacji mutacje genu haptoglobiny byłyby tylko wskaźnikami [68].

2. Geny kodujące składowe układu kalikreina-kininy. Nie potwierdzono jeszcze związku pomiędzy polimorfizmem tych genów a rozwojem nefropatii cukrzycowej. W badaniach własnych określono związki polimorfizmów receptora 1 (B1R G699C) i receptora 2 (B2R C181T) dla bradykininy i rozwoju mikroalbuminurii, jawnego białkomoczu u chorych

na cukrzycę typu 2. Nie wykazano związku między badanymi polimorfizmami a ryzykiem rozwoju mikroalbuminurii czy jawnej nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2 [69].

3. Gen białka SA. Wykazano zależność pomiędzy polimorfizmem PstI tego genu a występowaniem nadciśnienia tętniczego. Dotychczas nie udało się stwierdzić podobnej zależności u chorych na cukrzycę i nefropatię cukrzycową. Ossowska i wsp. [70] przeprowadzili badanie, które objęło 693 chorych na cukrzycę typu 2, w tym 127 osób z jawną nefropatią, 323 pacjentów z mikroalbuminurią oraz 243 chorych z normoalbuminurią. Autorzy badali związek polimorfizmu PstI genu SA z ryzykiem rozwoju nefropatii. Nie wykazali związku pomiędzy badanymi polimorfizmami a ryzykiem rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2 [70].

Geny kodujące składowe kłębuszka nerkowego

Kolagen typu IV jest bardzo ważnym składnikiem macierzy pozakomórkowej *mezangium* [71]. Wykazano wzmożone ryzyko rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 1, u których występował Hind III (RFLP) polimorfizm COL4A1 genu kolagenu typu IV. U homozygot wzrastało ryzyko wystąpienia mikroalbuminurii, zaś u heterozygot — jawnego białkomoczu [72]. Polimorfizm w egzonie 45 tego genu (glutamina 1318 histamina) również może zwiększać ryzyko rozwoju nefropatii [11].

Powszechnie uważa się, że hiperglikemia wpływa na metabolizm siarczanu heparanu, zaś zmiany tym uwarunkowane (utrata ujemnego ładunku błony podstawnej) biorą udział w rozwoju nefropatii cukrzycowej poprzez wzrost filtracji białek oraz gromadzenie ich w kłębuszku [11]. Deckert i wsp. [73] sugerują, że polimorfizm genów kodujących enzymy biorące udział w syntezie siarczanu heparanu może wpływać na wzrost ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej. Wykazano, że Bam HI polimorfizm zlokalizowany w genie odpowiedzialnym za wiązanie łańcuchów siarczanu heparanu powoduje pogorszenie wiązania łańcuchów siarczanu heparanu i usuwanie go z błony podstawnej, co prowadzi do podwyższonego ryzyka rozwoju nefropatii [74]. Podobnie jak synteza innych proteoglikanów, synteza siarczanu heparanu jest wynikiem następujących procesów: 1) związania łańcucha polisacharydowego do białka rdzeniowego -HSPG2 poprzez wiązanie O-glikozydowe; 2) wydłużenia łańcucha polisacharydowego poprzez specyficzne glikozyltransferazy; 3) N-deacetylację N-acetylglikozaminy przez N-deacetylazę oraz N- i O-sulfotransferazę. Każdy

z przedstawionych enzymów może być miejscem genetycznych zmian, jednak największą uwagę skupiono na N-deacetylacji. We wstępnych badaniach nie wykazano różnic aktywności N-deacetylazy. Również białko rdzeniowe (HSPG2) może być genetyczną determinantą predyspozycji do nefropatii cukrzycowej, jednak to zagadnienie wymaga przeprowadzenia intensywnych badań. Oprócz upośledzonej syntezy nadmierny katabolizm tego białka może być przyczyną niedoborów siarczanu heparanu. Enzymem rozkładającym siarczan heparanu jest heparanaza (endo- β -D-glukuronidaza). Powoduje ona przekształcenie wysokomolekularnego siarczanu w siarczan heparanu niskocząsteczkowy. U chorych z mikroalbuminurią aktywność tego enzymu była znacznie wyższa niż u chorych bez tego powikłania. Prawdopodobnie jest to zależne od polimorfizmu genu tego enzymu, jednak, aby to potwierdzić, należy przeprowadzić dodatkowe badania.

Inne geny biorące udział w syntezie składników kłębuszka

Do genów kandydatów należą: 1) geny pośredniczące w pobudzonej przez glukozę produkcji macierzy; 2) geny *transforming growth factors β* ; 3) inne geny czynników wzrostowych, w tym interleukiny I; 4) geny receptora dla adenozyiny, 5) geny białka G (alfa podjednostki); 6) integryny i ich receptory; 7) gen kinazy proteinowej C oraz wiele innych. Aby znaleźć ewentualne powiązania tych genów z ryzykiem rozwoju nefropatii, niezbędne jest przeprowadzenie dodatkowych badań.

Transforming growth factor β 1 jest cytokiną biorącą udział w patogenezie nefropatii cukrzycowej. McKnight i wsp. [75] przeprowadzili *Case Control Study* dotyczące 172 chorych na cukrzycę typu 1 z nefropatią oraz 127 chorych na cukrzycę typu 1 bez nefropatii, a także u 90 trios. Autorzy zbadali trzy polimorfizmy: TGF β 1 (G800C, T509C oraz T869C i G915C) i nie wykazali różnic w rozkładach polimorfizmów pomiędzy grupami badanymi i grupą kontrolną. Również w badaniu trios nie wykazano różnic. Autorzy sugerują, że znaczenie polimorfizmów TGF β 1 w patogenezie nefropatii jest niewielkie.

U chorych na cukrzycę dochodzi do wzrostu syntezy cytokin, takich jak *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) oraz interleukiny 1 β (IL-1 β) [poprzez aktywację kinazy proteinowej C, stresu oksydacyjnego oraz tworzenia końcowych produktów glikacji białek]. Cytokiny TNF- α i IL-1 β zwiększają ekspresję monocytowego białka chemotaktycznego 1 (MCP-1) i innych chemokin, które zwiększają aktywację normalnych oraz wydzielniczych limfocytów T (RANTES) w *me-*

zangium. Głównym receptorem dla MCP-1 oraz RANTES na powierzchni monocytów jest receptor chemokinowy CCR2 i CCR5. Aktywacja monocytów poprzez pobudzenie receptorów CCR2- i CCR5 prowadzi do ich przekształcenia w makrofagi w kłębuszku nerkowym, może więc odgrywać rolę w rozwoju nefropatii cukrzycowej. Opisano dotychczas polimorfizm dla receptora chemokinowego CCR2 w części kodującej oraz polimorfizm promotora receptora CCR5 w regionie 59029 (G/A). Nie wykazano znaczenia polimorfizmu dla receptora chemokinowego CCR2 w patogenezie nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2. Z kolei stwierdzono większą częstość polimorfizmu CCR5 59029 A (G/A lub A/A) u chorych na cukrzycę typu 2 z mikroalbuminurią i makroalbuminurią. Stosując logistyczną analizę regresji, wykazano dodatnie powiązanie między polimorfizmem CCR5 59029 A a nefropatią (OR = 2,243, p = 0,0074). Sugeruje to, że polimorfizm CCR5 w promotorze 59029 A może być niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2 [76].

Geny uczestniczące w niezależnym od insuliny metabolizmie glukozy

Gen reduktazy aldozy

Wykazano, że polimorfizm genu reduktazy aldozy (PstI RFLP w 1 intronie: Bam HI RFLP w miejscu 3') może wpływać na zwiększenie podatności na rozwój nefropatii. Stwierdzono, że u chorych na cukrzycę typu 1 z genotypem Z-2 nefropatia cukrzycowa występuje znacznie częściej, natomiast u chorych na cukrzycę typu 1 z genotypem Z+2 istotnie rzadziej [77–79]. Polimorfizm Z-2/C-106 charakteryzuje się wyższą aktywnością transkrypcyjną w porównaniu z haplotypem protekcyjnym Z+2/C-106. Prawdopodobnie ta wzmożona aktywność transkrypcyjna prowadzi do wzrostu ryzyka rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 1 [80]. W populacji chińskiej wykazano, że polimorfizm C/T genu reduktazy aldozy wiąże się z rozwojem ciężkiej mikroangiopatii [81]. Podobne badania nie potwierdziły znaczenia polimorfizmu tego genu w rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2 [82–84].

Gosek i wsp. [85] nie wykazali związku pomiędzy polimorfizmem C106T w promotorze genu reduktazy a ryzykiem rozwoju nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2. Z kolei obecność allelu T powyższego polimorfizmu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2, bez nadciśnienia tętniczego. Obecność allelu T jest odpowiedzial-

na za zwiększenie ryzyka wystąpienia nefropatii cukrzycowej u chorych ze stężeniem HbA_{1c} > 9%. Również obecność allelu T polimorfizmu C106T wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia nefropatii cukrzycowej u kobiet chorych na cukrzycę typu 2.

Geny biorące udział w metabolizmie końcowych produktów glikacji białek

Genetyczne „zabezpieczenie” przed gromadzeniem się końcowych produktów glikacji białek (AGE) lub zmniejszenie ich uszkodzającego wpływu na tkanki może zmniejszyć ryzyko rozwoju nefropatii. Genetyczny wpływ na glikację umożliwiają: 1) enzymatyczne „rozłożenie” wczesnych produktów glikacji; 2) przekształcenie pośrednich produktów glikacji w nieaktywne metabolity; 3) „wylimowanie” końcowych produktów glikacji.

Do branych pod uwagę genów kandydatów należy wymienić geny enzymów biorących udział w redukcji 3-deoksyglukozonu oraz geny kodujące receptory AGE.

Aktywacja receptora zaawansowanej glikacji białek jest mechanizmem spustowym w patogenezie powikłań naczyniowych. Specyficzne receptory zaawansowanych produktów glikacji białek (AGE-R) zidentyfikowano w wielu komórkach, w tym w komórkach śródbłonna, mięśni gładkich, limfocytach i monocytach. Następuje tam usuwanie AGE, jak i biologiczna reakcja polegająca na aktywacji genów procesów zapalnych. AGE-R to rodzina receptorów, do której zalicza się: 1) receptor AGE (RAGE) [86]; 2) glukotransferazę białka dolichylodifosfooligosacharydowego (AGE-R1) [86]; 3) fosfoproteinę 80KH (substrat kinazy białkowej C) (AGE-R2) [86] i 4) galektynę-3 (AGE-R3) [87].

Genetyczne różnice w budowie genu RAGE mogą odgrywać kluczową rolę w ekspresji i czynności tych receptorów. Mogą prowadzić do zmian w postępie choroby — zarówno mikro-, jak i makroangiopatii [87]. Niektórzy badacze uważają, że homozygota -374 T/A RAGE (A/A) ma istotny wpływ na rozwój nefropatii u chorych na cukrzycę typu 1 tylko u osób ze źle wyrównaną cukrzycą [88].

Ponieważ polimorfizm genów kodujących AGE-R może wpływać na genetyczną wrażliwość dotyczącą rozwoju powikłań naczyniowych, przebadano rozkład alleli poszczególnych polimorfizmów AGE-R u chorych na cukrzycę typu 1 z nefropatią i bez niej (tab. 2).

Poirier i wsp. [86] zidentyfikowali wiele polimorfizmów genów AGE-R. Żaden z badanych polimorfizmów nie był w ścisłym związku z ryzykiem rozwoju nefropatii. Nie wykazano powiązania pomiędzy badanymi polimorfizmami a rozwojem ne-

Tabela 2. Lokalizacje genów AGE-R

Nazwa	OMIM nazwa	OMIM numer	Chromosom	Liczba egzonów
RAGE	AGER	600214	6p21.3	11
AGE-R1	OST48	602202	1p36.1	11
AGE-R2	PRKCSH	177060	19	18
AGE-R3	LGALS3	153619	14q21-q22	6

fropatii u chorych na cukrzycę typu 1. Należy jednak podkreślić, że warto dalej badać promotor RAGE i jego ewentualny związek z rozwojem powikłań nerkowych u chorych na cukrzycę typu 1 [86]. Wykazano mianowicie stały związek polimorfizmu zlokalizowanego w promotorze tego genu (C1152A) i efektu protekcyjnego rozwoju nefropatii. Stwierdzono też, że obecność tego polimorfizmu wiąże się z wydłużeniem okresu życia bez nefropatii [86].

Wyniki badań nad polimorfizmem genu receptora końcowych produktów glikacji białek przedstawiono w jeszcze jednej pracy, w której nie wykazano istotnych różnic w rozkładzie polimorfizmu Gly82Ser RAGE pomiędzy chorymi z powikłaniami o charakterze mikroangiopatii i bez powikłań [89].

Geny biorące udział w regulacji gospodarki lipidowej

Zaburzenia gospodarki lipidowej mają znaczenie w patogenezie nefropatii cukrzycowej, zaś stosowanie leków obniżających stężenie lipidów prowadzi do spowolnienia rozwoju nefropatii [90, 91].

U chorych na cukrzycę typu 1 nie wykazano związku pomiędzy polimorfizmem genu apo-e a ryzykiem rozwoju nefropatii [92]. Inni wykazali wzrost ryzyka rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 1 nosicieli allelu apo-e2 [93] oraz wykazali w swoich badaniach podobną zależność [94, 95]. Eto i wsp. [96] stwierdzili, że obecność allelu e2 zwiększa ryzyko rozwoju nefropatii, zaś obecność allelu e4 zmniejsza to ryzyko. Prawdopodobnie wiąże się to z faktem, że apo-e2 jest bogatszy w triglicerydy, w tym w remnanty lipoprotein (wpływają one na czynność komórek *mezangium*). Remnanty lipoprotein istotnie wpływają na progresję nefropatii cukrzycowej. Dotychczas nie przeprowadzono badań wpływu polimorfizmu genów regulujących gospodarkę lipidową (np. gen paraoksonazy, geny lipazy lipoproteinowej i lipazy wątrobowej, gen apolipoproteiny A1, gen białka transportującego estry cholesterolu) na rozwój nefropatii u chorych na cukrzycę.

Inne geny

Gen reduktazy metylotetrahydrofolanu

W badaniach przeprowadzonych przez Neugebauera i wsp. [96] wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 z nefropatią cukrzycową znamienne częściej występuje zmutowany allel [96]. W badaniach własnych wykazano, że polimorfizm C677T prowadzi do szybszej progresji niewydolności nerek [97, 98]. Również autorzy z Lublina potwierdzili te obserwacje [99]. Wykazali oni istotny wpływ polimorfizmu A1298C genu w patogenezie nefropatii cukrzycowej [100], a ponadto zaobserwowali, że wśród heterozygot C677T i A1298C u mężczyzn częściej rozwija się nefropatia cukrzycowa [101].

Gen inhibitora aktywatora plazminogenu 1

W badaniach przeprowadzonych przez Młynarską i wsp. [102] wykazano związek z rozwojem nefropatii.

Gen hemochromatozy

W badaniach własnych stwierdzono znamienne większą częstość polimorfizmu H63D genu hemochromatozy u chorych na cukrzycę typu 2 z nefropatią. Zwiększenie ryzyka rozwoju nefropatii u nosicieli tego allelu wynosiło aż 80% [103].

Gen białka G podjednostki β

W badaniach własnych dotyczących chorych na cukrzycę typu 2 nie wykazano większej częstości polimorfizmu C825T tego genu między chorymi z nefropatią i bez niej [104].

Gen receptora β_3

W badaniach własnych przeprowadzonych u chorych na cukrzycę typu 2 nie stwierdzono większej częstości polimorfizmu Trp64Arg genu receptora β_3 u chorych z nefropatią cukrzycową [105].

Gen GLUT 1

GLUT 1 jest głównym transporterem glukozy do mózgu, obecnym w dużych ilościach w erytrocytach i w mózgu. Gen GLUT 1 jest zlokalizowany na 1p35-p31.3. Ułatwia on transport glukozy do ośrodkowego układu nerwowego. Transportuje również kwas dehydroksyaskorbinowy. Stwierdzono, że u chorych na cukrzycę typu 2 znamienne częściej występuje allel IX. Sugeruje się, że allel IX wykazuje powiązania z czynnikiem na chromosomie 1 lub że polimorfizm genu GLUT 1 może być jednym z głównych czynników genetycznych odpowiadających za rozwój cukrzycy typu 2.

GLUT 1 jest również głównym transporterem glukozy w komórkach *mezangium*. U chorych na cukrzycę typu 2 wykazano brak zależności pomiędzy polimorfizmem Xba1SNP w 2. intronie tego genu a rozwojem nefropatii w populacji hiszpańskiej [106]. W populacji chińskiej wykazano związek ryzyka rozwoju nefropatii cukrzycowej z obecnością allelu Xba1 (-) [107], zaś w populacji polskiej, badając rozkład polimorfizmu genu GLUT 1 w dużej grupie chorych na cukrzycę typu 2, nie wykazano znamiennej różnicy w częstości polimorfizmu Xba1(+) z występowaniem nefropatii u chorych na ten typ cukrzycy [108].

U chorych na cukrzycę typu 1 w populacji rasy białej wykazano związek pomiędzy nefropatią a polimorfizmem Xba1 (+) [109], w populacji duńskiej tego związku nie wykazano [110]. W swoich badaniach Krolewski i wsp. wykazali związek pomiędzy obecnością SNP w genie GLUT 1 a ryzykiem rozwoju nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 1 [111].

Geny paraoksydazy

Jest to rodzina wielu genów zlokalizowanych na chromosomie 7.

Paraoksydaza 1 (PON1) jest enzymem wiążącym się z cząsteczką HDL i poprzez to zapobiegającym oksydacji HDL i LDL. W tej sytuacji polimorfizm PON1 jest związany z rozwojem choroby niedokrwiennej u chorych na cukrzycę i bez cukrzycy. Dotychczas nie poznano znaczenia enzymu paraoksydazy 2 (PON2). Ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej jest niskie u chorych z polimorfizmem PON2-311. Pinizzotto i wsp. [112] wykazali, że ryzyko rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2 wzrasta u osób z polimorfizmami PON2-148 (OR = 2,53) i PON2-311 (OR = 2,67). Wydaje się, że w tym przypadku znaczenie może mieć wpływ PON2 na metabolizm lipidów. Oczywiście PON2 może być w *linkage disequilibrium* z inną czynnościowo ważną mutacją w PON na chromosomie 7 [112].

Glikoproteina płytkowa IIIa

Receptory płytkowych glikoprotein mają znaczenie w patogenezie powikłań cukrzycy.

GP1Ib/IIIa działa jako receptor dla fibrynogenu, vWF i fibronektyny. W genie GPIIIa wykazano polimorfizm P1A1/P1A2. Obecność polimorfizmu P1A1 wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia zawału serca, udaru mózgu i retinopatii cukrzycowej. Lucchesi i wsp. [113] zbadali chorych na cukrzycę typu 1 i typu 2 z powikłaniami i bez powikłań cukrzycy. Nie wykazano związku między ryzykiem rozwoju nefropatii a polimorfizmem P1A1/P1A2 GPIIIa.

Gen kaldesmoniny

Kaldesmonina jest białkiem biorącym udział w tworzeniu cytoszkieletu białkowego w komórkach *mezangium*. Białko to hamuje obkurczanie komórek *mezangium* oraz odgrywa rolę w kontroli procesów egzocytozy i mitozy komórek *mezangium*. Do wzmożonej ekspresji genu kaldesmoniny dochodzi w przebiegu hiperglikemii. Gen ten jest zlokalizowany na 7q34. Składa się z 16 egzonów i liczy 180 kB. W genie tym wykryto 18 pojedynczych nukleotydowych polimorfizmów. Conway i wsp. [114] badali związek pomiędzy polimorfizmem tego genu a ryzykiem rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2. W badaniu metodą *Case Control* wykazali znamienne różnicę pomiędzy polimorfizmem A579G a ryzykiem rozwoju nefropatii. W badaniu metodą TDT (*Transmission Disequilibrium Test*) częściej od heterozygotycznych rodziców były przekazywane allele G dzieciom z nefropatią. Obserwowane zmiany były podobne jak w badaniu metodą *Case Control*.

Gen czynnika wzrostu pobudzającego wzrost śródbłonna

Czynnik wzrostu pobudzający wzrost śródbłonna (VEGF) pobudza angiogenezę, zwiększając przepuszczalność małych naczyń oraz wpływa na zależne od śródbłonna działanie naczyniorozszerzające. Synteza VEGF jest pobudzana przez hiperglikemię, późne produkty glikacji białek, insulinopodobny czynnik wzrostu, angiotensynę II i lipidy. Wymieniony czynnik bierze udział w patogenezie retinopatii i nefropatii. Ilość mRNA dla VEGF rośnie u chorych z retinopatią i nefropatią. Summers i wsp. [115] przebadali chorych na cukrzycę typu 1, określając dwa polimorfizmy genu VEGF: C460T i G405C. Wykazali oni, że u chorych na cukrzycę typu 1 z nefropatią zanotowano wzrost częstości występowania genotypu +405 CC ($p = 0,0032$) w porównaniu z grupą kontrolną. Autorzy sugerują znaczącą rolę VEGF w patogenezie nefropatii cukrzycowej.

Gen glikoproteiny PC-1

W roku 2000 i 2001 wykazano [116, 117], że wariant Q (Gln¹²¹) glikoproteiny PC-1 wiąże się z receptorami insulinowymi i zmniejsza efektywne przekazywanie sygnału do komórki w porównaniu z wariantem K, co wiąże się z narastaniem insulinooporności i szybszą progresją nefropatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 1 [118]. De Cosmo i wsp. [119] wykazali, że u chorych na cukrzycę typu 1 ryzyko rozwoju nefropatii cukrzycowej wzrasta w momencie wystąpienia łącznie polimorfizmów ACE D/D z PC-1 Q121. Przyczyna tego nie jest w pełni znana,

tym niemniej spotykamy się wtedy z występowaniem wysokiego stężenia enzymu konwertującego z potencjalnie dużą insulinoopornością.

Gen CASR

Calcium-sensing receptor (CASR) jest białkiem wchodzącym w skład kompleksu białka G-receptorowego wrażliwego na CA^{2+} , zlokalizowanym na komórkach przytarczyc oraz w komórkach cewek nerkowych. Białko to pełni istotną rolę w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Wykazano wiele mutacji w CASR, które prowadzą do rozwoju rodzinnej postaci hipokalciurycznej hiperkalcemii i wielu innych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Gen CASR jest zlokalizowany na 3q 13.3-q21. W cukrzycy obserwuje się zmniejszoną ekspresję CASR w nerkach. Bierze on udział w gospodarce wapniowej oraz jest istotnym elementem wpływającym na reabsorpcję sodu w nerkach, chociaż rola, jaką odgrywa on w nerce, nie została dokładnie poznana. Podczas badania wpływu polimorfizmów w genie CASR na gospodarkę wapniową u chorych z terminalną niewydolnością nerek, leczonych hemodializami, obserwowano różną częstość genotypów polimorfizmu w intronie 4 genu CASR pomiędzy chorymi na cukrzycę typu 2, u których cukrzyca była przyczyną terminalnej niewydolności nerek, a chorymi z innymi, niecukrzycowymi przyczynami terminalnej niewydolności nerek. Aby zbadać, czy ta obserwacja wynika ze związku z cukrzycą typu 2 lub nefropatią cukrzycową, przeprowadzono badanie kontrolno-kliniczne u 384 chorych na cukrzycę typu 2 [120]. Wykonano genotypowanie polimorfizmu w intronie 4 genu CASR u 149 chorych z normoalbuminurią (wyłącznie chorzy ze znanym czasem trwania cukrzycy typu 2 wynoszącym co najmniej 10 lat) oraz u 235 chorych z nefropatią cukrzycową. Do genotypowania użyto protokołu opartego na reakcji PCR i trawieniu odpowiednim enzymem restrykcyjnym. Obserwowano, że genotypy C/C i C/T w intronie 4 występowały częściej u chorych z nefropatią cukrzycową niż u chorych z normoalbuminurią (OR = 1,75 95% CI 1,15–2,66). Przedstawione wyniki wskazują na związek pomiędzy polimorfizmem w intronie 4 CASR a genetyczną predyspozycją do nefropatii cukrzycowej. Obserwowany związek należałoby potwierdzić w badaniach obejmujących inne populacje chorych, a rola CASR w patofizjologii nefropatii cukrzycowej powinna być szczegółowo zbadana [120].

Podsumowanie

Nefropatia cukrzycowa jest obecnie najczęstszą przyczyną terminalnej niewydolności nerek. Obecnie

w Stanach Zjednoczonych spośród wszystkich chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze ponad 40% stanowią osoby z nefropatią cukrzycową. W rozwoju nefropatii cukrzycowej mają znaczenie czynniki genetyczne. Jest mało prawdopodobne, aby defekt pojedynczego genu był odpowiedzialny za rozwój nefropatii. Być może, że kilka genów w połączeniu z czynnikami metabolicznymi prowadzi do rozwoju nefropatii.

Wpływ cukrzycy na nerki jest modulowany przez różne czynniki. Badania epidemiologiczne i rodzinne sugerują, że czynniki genetyczne mogą odgrywać znaczącą rolę. Możliwość zidentyfikowania chorych na cukrzycę typu 1, a w przyszłości na cukrzycę typu 2, podatnych na rozwój nefropatii cukrzycowej pozwoli na wprowadzenie programu zapobiegania i lepszego leczenia tych chorych. Genetyczna podatność na rozwój nefropatii jest zależna od wielu genów, do których należą geny biorące oraz niebiorące udziału w etiologii cukrzycy. Do rozwiązania tego zagadnienia pozostała jednak jeszcze długa droga.

PIŚMIENNICTWO

- Krolewski A.S., Warram J.H., Christlieb A.R., Burick E.J., Kohn C.R.: The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am. J. Med.* 1985; 78: 785–794.
- Sequist E.R., Goetz F.C., Ricks S., Barbosa J.: Familial clustering of diabetic nephropathy. *New Engl. J. Med.* 1989; 320: 1161–1165.
- Borch-Johnsen K., Norgaard K., Hommel E.: Is diabetic nephropathy on inherited complication? *Kidney Int.* 1992; 41: 719–722.
- Quinn M., Angelico M.C., Warram J.H., Krolewski A.S.: Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with. *Diabetologia* 1996; 39: 940–945.
- Gemuth S., Lachin J., Cleary P., Spielman R., DCCT group. Familial clustering of diabetes complications in the DCCT. *Diabetes* 1996; (supl. 1) 45: A190.
- McCance D.R., Hanson R.L., Pettitt D.J. i wsp.: Diabetic nephropathy: a risk factor for diabetes mellitus in offspring. *Diabetologia* 1995; 38: 221–226.
- Strojek K., Grzeszczak W., Morawin E. i wsp. Clinical manifestation of hereditary predisposition to nephropathy in type II diabetes. *Diabetologia* 1996; (supl.) 39: A298.
- Nosadini R., Brocco E., Faronato P. i wsp. Clustering of abnormalities in albumin excretion rate (AER) in families of type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1996; (supl.) 39: A298.
- Pettitt D.J., Saad M.F., Bennet P.H., Nelson R.G., Knowler W.C.: Familial predisposition to renal disease in two generation of Pima Indians with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996; 39: 438–443.
- Strojek K., Grzeszczak W., Morawin E. i wsp.: Nephropathy of type II diabetes: evidence for hereditary factors? *Kidney Int.* 1997; 51: 1602–1607.
- Doria A., Warram J.H., Krolewski A.S.: Genetic susceptibility to nephropathy in insulin dependent diabetes: from epidemiology to molecular genetics. *Diabetes Metab. Rev.* 1995; 11: 1–28.
- Barbosa J., Saner B., Steffes M. i wsp.: Muscle extracellular membrane immunofluorescence and HLA as possible markers of prediabetes. *Lancet* 1980; 1: 330–333.
- Barbosa J., Saner B.: Do genetics play a role in the pathogenesis of diabetic microangiopathy? *Diabetologia* 1984; 27: 487–492.
- Ronningen K.S., Bangstad H.J., Undlien D.E., Thorsby E.: Influence of genetic factors (HLA class II genes, insulin-gene region polymorphisms) and metabolic control on the development of diabetic nephropathy. *Diabetes Res.* 1993; 23: 31–40.
- Chowdhury T.A., Dyer P.H., Barnett A.H., Bain S.C.: Human leucocyte antigen and insulin gene regions and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 1017–1020.
- Watts G.F., Tonb N., Gant V., Vilson I., Show K.M.: The immunogenetics of early nephropathy in insulin — dependent diabetes: association between the HLA-2 antigen and albuminuria. *Q. J. Med.* 1992; 83: 461–471.
- Pyke D.T.R.: Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes* 1973; 22: 613–618.
- Raffel L.J., Vadheim L.M., Roth M.P., Klein R., Mass S.E., Rotter J.I.: The 5' insulin gene polymorphism and the genetics of vascular complications in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 680–683.
- Lindner T.H., Njolstad P.R., Horikawa Y.: A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1 β . *Hum. Mol. Genet.* 1999; 8: 2001–2008.
- Iwasaki N., Babazono T., Tomonaga O., Ogata M., Yokokawa H., Iwamoto Y.: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 β (MODY5) gene are not a major factor contributing to end-stage renal disease in Japanese people with diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44: 127–128.
- Ng L.L., Simmons D., Frighi V., Garriolo M.C., Bamford J., Hockaday T.R.R.: Leucocyte Na⁺/H⁺ antiport activity in type I (insulin dependent) diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia* 1990; 33: 371–377.
- Nakai H., Inoue S., Miyazaki H., Murakami K., Tada K.: Human renin gene assigned to chromosome band 1q42 by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.* 1988; 47: 90–91.
- Jeunemaitre X., Rigat B., Charru A., Houot A.M., Soubrier F., Corvol P.: Sib pair linkage analysis of renin gene haplotypes in human essential hypertension. *Hum. Genet.* 1992; 88: 301–306.
- Angelico M.C., Laffer L.M.B., Krolewski A.S.: Application of denaturing patients gradient gel electrophoresis to detect DNA polymorphisms in the renin gene in patients with and without nephropathy. W: Belfiore F., Bergman R.N., Molinatti G.M. red. Current topics in diabetic research. Korger. Bazylea, 1993; 12: 227–230.
- Doria A., Onuma T., Gearin G., Freire M.B.S., Warran J.H., Krolewski A.S.: Angiotensinogen polymorphism M235T, hypertension and nephropathy in insulin dependent diabetes. *Hypertension* 1996; 27: 1134–1139.
- Gaillard I., Clauser E., Corvol P.: Structure of human angiotensinogen gene. *DNA* 1989; 8: 87–99.
- Caulfield M., Lavender P., Farrall M.: Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1629–1633.
- Hata A., Namikawa C., Sasaki M. i wsp.: Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 1285–1287.
- Azizi M., Hallouin M.C., Jeunemaitre X., Guyene T.T., Menard J.: Influence of the M235T polymorphism of human angiotensinogen (AGT) on plasma AGT and renin concentrations after ethinylestradiol administration. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2000; 85: 4331–4337.
- Tarnow L., Cambien F., Rossing P. i wsp.: Angiotensinogen gene polymorphism in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1996; 45: 367–369.

31. Fogarty D.G., Harron J.C., Hughes A.E., Nevin N.C., Doherty C.C., Maxwell A.P.: A molecular variant of angiotensinogen is associated with diabetic nephropathy in diabetes 1996; 45: 1204–1208.
32. Zychma M.J., Żukowska-Szczechowska E., Lacka B.I. i wsp.: Angiotensinogen M235T, chymase gene CMA/B polymorphisms are not associated with nephropathy in type II diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15: 1965–1970.
33. Grzeszczak W., Zychma M., Łącka B., Żukowska-Szczechowska E. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphisms: relation to nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 1664–1669.
34. Chowdhury T.A., Dronsfield M.J., Kumar S. i wsp.: Examination of two genetic polymorphisms within the renin-angiotensin system: no evidence for an association with nephropathy in IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: 1108–1114.
35. Ringel J.B., Kunz R., Distler A., Sharma A.M.: Genetic variants of the renin-angiotensin system, diabetic nephropathy and hypertension. *Diabetologia* 1997; 40: 193–199.
36. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F.: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1343–1346.
37. Schmidt S., Giesel R., Bergis K.H. i wsp.: Angiotensinogen gene M235T polymorphism is not associated with diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transpl.* 1996; 11: 1755–1761.
38. Tarnow L., Cambien F., Rossing P. i wsp.: Angiotensinogen gene polymorphisms in IDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1996; 45: 367–369.
39. Mattei M.G., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Foeckel N., Corvol P., Soubrier F.: Angiotensin-I converting enzyme gene is on chromosome 17. *Cytogenet. Cell Genet.* 1989; 51: 1041–1043 (streszczenie).
40. Ueda S., Elliot H.L., Morton J.J., Connell J.M.C.: Enhanced pressor response to angiotensin I in normotensive men with the deletion genotype (DD) for angiotensin converting enzyme. *Hypertension* 1995; 25: 1266–1269.
41. Van der Kleij F.G.H., De Jong P.E., Henning R.H., De Zeeuw D., Navis G.: Enhanced responses of blood pressure, renal function, and aldosterone to angiotensin I in the DD genotype are blunted by low sodium intake. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1025–1033.
42. Chowdhury T.A., Dyer P.H., Kumar S. i wsp.: Lack of association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1997; 14: 837–840.
43. Parving H., Jacobsen P., Tarnow L. i wsp.: Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow up study. *Br. Med. J.* 1996; 313: 591–594.
44. Moczulski D., Rogus J.J., Antonellis A., Warram J.H., Krolewski A.: Major susceptibility locus for nephropathy in type 1 diabetes on chromosome 3q. Results of novel discordant sib-pair analysis. *Diabetes* 1998; 47: 1164–1169.
45. Penno G., Chaturvedi N., Talmud P.J. i wsp.: Effect of angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 1507–1511.
46. Gohda T., Makita Y., Shike T. i wsp.: Association of the DD genotype and development of Japanese type 2 diabetic nephropathy. *Clin. Nephrol.* 2001; 56: 475–480.
47. Fava S., Azzopardi J., Ellard S., Hattersley A.T.: ACE gene polymorphism as a prognostic indicator in patients with type 2 diabetes and established renal disease. *Diabetes Care* 2001; 24: 2115–2120.
48. Taniwaki H., Ishimura E., Matsumoto N., Emoto M., Inaba M., Nishizawa Y.: Relations between ACE gene and eNOS gene polymorphisms and resistive index in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1653–1660.
49. Solini A., Vestra M.D., Saller A., Nosadini R., Crepaldi G., Fiochetto P.: The angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with glomerulopathy lesions in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 251–255.
50. Guo D.F., Furuta H., Mizukoshi M., Inagami T.: The genomic organization of human angiotensin II type 1 receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 200: 313–319.
51. Tarnow L., Cambien F., Rossing P. i wsp.: Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism and diabetic microangiopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 1019–1023.
52. Yoshida H., Kuriyama S., Atsumi Y. i wsp.: Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1996; 50: 657–664.
53. Schmidt S., Giesel R., Bergis K., Strojek K., Grzeszczak W., Ritz E.: A polymorphism in the gene for the angiotensin II type 1 receptor and diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 1364–1369.
54. Savage D.A., Feeney S.A., Fogarty D.G., Maxwell A.P.: Risk of developing diabetic nephropathy is not associated with synergistic between the angiotensin II (type 1) receptor C¹⁶⁶ allele and poor glycaemic control. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 891–894.
55. Roth R.A., Cassell D.J.: Insulin receptor: evidence that it is a protein kinase. *Science* 1983; 219: 299–301.
56. Seino S., Seino M., Nishi S., Bell G.I.: Structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1989; 86: 114–118.
57. De Bold A.J.: Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science* 1985; 230: 767–770.
58. John S.W.M., Krege J.H., Oliver P.M. i wsp.: Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 1995; 267: 679–681.
59. Roussel R., Jeunemaitre X., Hadjadj S., Marre M.: Atrial natriuretic peptide gene (ANP) and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; supl. 2: A189.
60. Schmidt S., Bluthner M., Giesel R. i wsp.: A polymorphism in the gene for the atrial natriuretic peptide and diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1807–1810.
61. Zanchi A., Wantman M., Moczulski D.K., Warram J.H.: Genetic susceptibility to diabetic nephropathy in IDDM is related to polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene. *Diabetes* 1998; supl. 47: A52.
62. Gardner K., Bennett V.: A new erythrocyte membrane-associated protein with calmodulin binding activity: identification and purification. *J. Biol. Chem.* 1986; 261: 1339–1348.
63. Bianchi G., Tripodi G., Casari G. i wsp.: Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1994; 91: 3999–4003.
64. Cusi D., Barlassina C., Azzani T. i wsp.: Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349: 1353–1357.
65. Theodorou J., Bouba I., Georgiou I., Katsaraki A., Siamopoulou K.C.: Polymorphism of the adducin gene and the ACE gene in type II diabetes. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 16: 97–103.
66. Saucha W., Grzeszczak W., Skwarna B.: Polimorfizm genu endoteliny-1 i receptora endoteliny typu A a rozwój nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2. *Diab. Dośw. Klin.* 2002; 2: 221–230.
67. Teisberg P., Gjone E.: Probable linkage of LCAT locus in man to the alpha haptoglobin locus on chromosome 16. *Nature* 1974; 249: 550–551.
68. Schaer D.J. comment to: Nachoul F.M. i wsp.: Haptoglobin phenotype and diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 602–604, 2104–2105.
69. Zychma M.J., Gumprecht J., Grzeszczak W.: Polymorphisms in the genes for kinin receptors — relationship with nephropathy

- thy and hypertension in type 2 diabetes patients. *Diabetes* 2002; supl. 2: A518.
70. Ossowska-Szymkowicz I., Żukowska-Szczechowska E., Grzeszczak W., Zychma M.: Związek polimorfizmu genu *Sa Pst 1* z ryzykiem rozwoju nefropatii cukrzycowej i nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę typu 2 — obserwacje wstępne. *Diab. Dośw. Klin.* 2002; 2: 361–376.
 71. Nerlich A., Schleicher E.: Immunohistochemical localization of extracellular matrix components in human diabetic glomerular lesions. *Am. J. Pathol.* 1999; 139: 889–899.
 72. Krolewski A., Tryggvason K., Warram J., Laffel L., Houseman D.: Diabetic nephropathy and polymorphism in the gene coding for the alpha 1 chain of collagen IV. *Kidney Int.* 1990; 37: 510–512.
 73. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K., Jensen T., Kafoed-Enevoldsen A.: Albuminuria reflects widespread vascular damage: the steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219–226.
 74. Hansen P.M., Chowdhury T.A., Deckert T., Hellgren A., Bain S.C., Pociot F.: Genetic variation of the heparan sulphate proteoglycan gene (perlecan gene). Association with albumin excretion in IDDM patients. *Diabetes* 1997; 46: 1658–1659.
 75. McKnight A.J., Savage D.A., Patterson C.C., Doherty C.C., Maxwell A.P.: Role of transforming growth factor 1 gene polymorphisms in diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant* 2002; 17 (supl. 1): 216.
 76. Nakajima K., Tanaka Y., Nomiya T. i wsp.: Chemokine receptor genotype is associated with diabetic nephropathy in Japanese with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 238–242.
 77. Patel A., Ratanachaiyarang S., Millward B.A., Demaine A.G.: Polymorphisms of the aldose reductase locus (ALR2) and susceptibility to diabetic microvascular complications. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993; 325: 328–332.
 78. Heesom A.E., Hibberd M.L., Millward A., Demaine A.G.: Polymorphism in the 5'-end of the aldose reductase gene is strongly associated with the development of diabetic nephropathy in type I diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 287–291.
 79. Shah V.O., Scavini M., Nikolic J. i wsp.: Z-2 microsatellite allele is linked to increased expression of the aldose reductase gene in diabetic nephropathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2886–2891.
 80. Yang B., Millward B.A., Demaine A.G.: Evidence for functional differences between the microvascular complications Z-2/C-106 susceptibility and Z+2/T-106 protective promoter region polymorphisms of the aldose reductase gene. *Diabetes* 2002; supl. 2: A36.
 81. Wang Y., Ng M.C.I., Lee S.C. i wsp.: The association between a CA repeat and promoter polymorphism of aldose reductase gene and diabetic complications. *Diabetes* 2002; supl. 2: A184.
 82. Moczulski D.K., Burak W., Doria A. i wsp.: The role of aldose reductase gene in the susceptibility to diabetic nephropathy in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 94–97.
 83. Dyer P.H., Chowdhury T.A., Dronsfield M.J., Dunger D., Barnett A.H., Bain S.C.: The 5'-end polymorphism of the aldose reductase gene is not associated with diabetic nephropathy in Caucasian type 1 diabetic patients (letter). *Diabetologia* 1999; 42: 1030–1031.
 84. Maeda S., Haneda M., Yasuda H. i wsp.: Diabetic nephropathy is not associated with the dinucleotide repeat polymorphism upstream of the aldose reductase (ALR2) gene but with erythrocyte aldose reductase content in Japanese subject with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 420–422.
 85. Gosek K., Żukowska-Szczechowska E., Grzeszczak W., Moczulski D.: Znaczenie polimorfizmu promotora genu reduktazy aldozy w rozwoju nefropatii u chorych na cukrzycę typu 2 — doniesienie wstępne *Diab. Dośw. Klin.* 2002; 2: 377–392.
 86. Poirier O., Nicaud V., Vionnet N. i wsp.: Polymorphism screening of four genes encoding advanced glycation end-product putative receptors. Association study with nephropathy in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2001; 50: 1214–1218.
 87. Hudson B.I., Stickland M.H., Futers T.S., Grant P.J.: Study of the -429 T/C and -374 T/A receptor for advanced glycation end products promoter polymorphisms in diabetic and non-diabetic subjects with macrovascular disease. *Diabetes Care* 2001; 24: 2004–2007.
 88. Pettersson-Fernholm K.J., Forsblom C.M., Hudson B.I., Grant P.J., Groop P.H.: The functional -374T/A RAGE gene polymorphism is associated with proteinuria and cardiovascular disease in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2002; supl. 2: A190.
 89. Hudson B.I., Stickland M.H., Grant P.J.: Identification of polymorphisms in the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) gene: prevalence in type II diabetes and ethnic groups. *Diabetes* 1998; 47: 1155–1157.
 90. Lam K.S.L., Cheng I.K.P., Janus E.D., Pang R.W.C.: Cholesterol — lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1995; 38: 604–609.
 91. Mulec H., Johnsen S.A., Wiklund O., Bjorck S.: Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 22: 196–201.
 92. Onuma T., Laffel L.M., Angelico M.C., Krolewski A.S.: Apolipoprotein E genotypes and risk of diabetic nephropathy. *J. Am. Soc. Neph.* 1996; 7: 1075–1078.
 93. Chowdhury T.A., Kumar S., Dyer P.H. i wsp. Association of apolipoprotein e2 allele with diabetic nephropathy in subjects with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1997; 47: 278–280.
 94. Werle E., Fiehn W., Hasslacher C.: Apolipoprotein E polymorphism and renal function in German type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 994–998.
 95. Boizel R., Benhamou P.Y., Corticelli P. i wsp.: ApoE polymorphism and albuminuria in diabetes mellitus: a role for LDL in the development of nephropathy in NIDDM? *Nephrol. Dial. Transpl.* 1998; 13: 72–75.
 96. Neugebauer S., Baba T., Watanabe T.: Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in NIDDM patients (letter). *Lancet* 1998; 352: 454–459.
 97. Zychma M., Gumprecht J., Grzeszczak W., Żukowska-Szczechowska E., ESRDSG: The methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism, plasma homocysteine and folate in end-stage disease dialysis and non-dialysis patients. *Nephron* 2002; 92 (1): 235–239.
 98. Bluthner M., Bruntgens A., Schmidt S., Strojek K., Grzeszczak W., Ritz E.: Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and diabetic nephropathy in type 2 diabetes? *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 56–57.
 99. Buraczyńska M., Książek P., Bednarek-Skublewska A., Nowicka T., Książek A.: The C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in diabetic nephropathy patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 1): 218.
 100. Moczulski D., Fojcik H., Żukowska-Szczechowska E., Szydłowska I., Grzeszczak W.: The effect of the A1298C polymorphism in the MTHFR gene on the genetic predisposition to diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 1): 217.
 101. Fojcik H., Moczulski D., Żukowska-Szczechowska E., Szydłowska I., Grzeszczak W.: Wpływ polimorfizmów MTHFR na rozwój nefropatii cukrzycowej u pacjentów z cukrzycą typu 2. *Diab. Dośw. Klin.* 2002; 2: 211–216.
 102. Młynarska A., Witas H.W., Młynarski R.: PAI-1 gene polymorphism may be involved in retinopathy and microalbuminuria in children with type 1 diabetes. *Diabetologia* 1998; (supl. 1): A295 (streszczenie).

103. Moczulski D., Grzeszczak W., Gawlik B.: Role of haemochromatosis C 282 Y and H63D mutations in HFE gene in development of type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1184–1191.
104. Zychma M., Żukowska-Szczekowska E., Ossowska-Szymkowitz I., Trautsolt W., Grzeszczak W.: G-protein β_3 subunit C825T variant, nephropathy and hypertension in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Am. J. Nephrol.* 2000; 20: 305–310.
105. Grzeszczak W., Saucha W., Zychma M.J. i wsp.: Is Trp64Arg polymorphism of beta -3-adrenergic receptor a clinically useful marker for the predisposition to diabetic nephropathy in type II diabetic patients? *Diabetologia* 1999; 42: 632–633.
106. Gutierrez C., Vedrell J., Pastor R. i wsp.: GLUT1 gene polymorphism in non-insulin-dependent diabetes mellitus: genetic susceptibility relationship with cardiovascular risk factors and microangiopathic complications in a Mediterranean population. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998; 41: 113–120.
107. Liu Z.H., Guan T.J., Li L.S.: Glucose transporter (GLUT1) allele (XbaI-) associated with nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.* 1999; 55: 1843–1848.
108. Grzeszczak W., Moczulski D., Zychma M. i wsp.: Role of GLUT1 gene in susceptibility to diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2001; 59: 631–636.
109. Hodgkinson A.D., Millward B.A., Demaine A.G.: Polymorphisms of the glucose transporter (GLUT1) gene are associated with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2001; 59: 985–989.
110. Tarnow L., Grarup N., Hansen T., Parving H.H., Pedersen O.: Diabetic microvascular complications are not associated with two polymorphisms in the GLUT-1 and PC-1 genes regulating glucose metabolism in Caucasian type 1 diabetic patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16: 1653–1656.
111. Ng D.P.K., Canani L., Araki S. i wsp.: Minor effect of GLUT1 polymorphisms on susceptibility to diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2264–2269.
112. Pinizzotto M., Castillo E., Fiaux M., Temler E., Gaillard R.C., Ruiz J.: Paraoxonase2 polymorphisms are associated with nephropathy I type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 104–107.
113. Lucchesi D., Pucci L., Fotino C. i wsp.: Platelet glycoprotein IIIa P1A1/P1A2 polymorphism does not contribute to complications in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; supl. 2: A515.
114. Conway B.R., Fogarty D., Murphy M., Brady H.R., Maxwell A.P.: An A-579G polymorphism in the promoter region of the caldesmon gene is associated with diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 1): 25.
115. Summers A., Fraser D., Bell D. i wsp.: VEGF polymorphisms and diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17 (supl. 1): 25.
116. Costanzo B.V., Trischitta V., Di Paola R. i wsp.: The Q allele variant (Gln¹²¹) of membrane glycoprotein PC-1 interacts with insulin receptor and inhibits signaling more effectively than the common K allele variant (Lys¹²¹). *Diabetes* 2001; 50: 831–836.
117. Gu H.F., Almgren P., Lindholm E. i wsp.: Association between the human glycoprotein PC-1 gene and elevated glucose and insulin levels in a paired — siblings analysis. *Diabetes* 2000; 49: 1601–1603.
118. De Cosmo S., Argiolas A., Miscio G.: A PC-1 aminoacid-variant (K121Q) is associated with faster progression of renal disease in patients with type 1 diabetes and albuminuria. *Diabetes* 2000; 49: 521–524.
119. De Cosmo S., Miscio G., Zucaro L. i wsp.: The role of PC-1 and ACE genes in diabetic nephropathy in type 1 patients: evidence for a polygenic control of kidney disease progression. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1402–1407.
120. Pasierb M., Moczulski D., Pawlak J., Górczyńska-Kosiorz S., Żukowska-Szczekowska E., Grzeszczak W.: Zależność predyspozycji do nefropatii cukrzycowej od polimorfizmu w genie CASR. *Diab. Dośw. Klin.* 2002; 2: 295–298.