

Новые возможности прогнозирования, диагностики, терапии и профилактики сахарного диабета I типа

Д.Г. Думанян, С.А. Нерсисян, А.Х. Авакян

Национальный институт здравоохранения МЗ РА

375051, Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Ключевые слова: сахарный диабет, предиабет, аутоиммунные заболевания, генетическая предрасположенность, инсулин, проинсулин, β -клетки, иммунотерапия, профилактика

Сахарный диабет (СД) – системное гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным (I тип) или относительным (II тип) дефицитом инсулина, который вначале вызывает нарушение углеводного обмена, а затем – обмена веществ всех видов, что в конечном счете приводит к поражению всех функциональных систем организма [3, 14, 16, 23, 40, 41].

СД I типа – аутоиммунное заболевание, которое может быть индуцировано вирусной инфекцией, а также рядом других острых или хронических стрессорных факторов внешней среды, действующих на фоне определенной генетической предрасположенности. В ответ на изменение структуры поверхностных антигенов (АГ) β -клеток развивается аутоиммунный процесс, что проявляется воспалительной инфильтрацией панкреатических островков иммунокомпетентными клетками (инсулит) и приводит к деструкции измененных β -клеток. Гибель примерно 75% β -клеток приводит к снижению толерантности к глюкозе. Разрушение 80–90% функционально способных β -клеток приводит к клинической манифестации СД I типа [15, 28, 31, 33, 38, 39].

СД I типа страдают примерно 0.25% людей в возрасте до 20 лет. Дети составляют более 54% всех больных СД I типа. Эта форма СД обозначается как юношеский или инсулинзависимый СД (ИЗСД). По данным Комитета экспертов ВОЗ (1999), продолжительность жизни при развитии диабета в детском возрасте составляет около 30 лет (50 % нормы). Помимо высокой распространенности, СД I типа является одной из частых причин инвалидизации и летальности, что обусловлено сосудистыми осложнениями, к которым относятся ретинопатия, нефропатия, инфаркт миокарда, инсульт и гангрена нижних конечностей.

Рост заболеваемости СД I типа, ранняя инвалидизация, снижение качества жизни и ее продолжительности требуют решений, направленных на возможность прогнозирования, диагностики и терапии докли-

нических стадий этой грозной формы сахарного диабета.

Многочисленными проспективными исследованиями установлена генетическая предрасположенность к СД I типа, причем она связана с определенными АГ системы HLA [17, 18, 26]. Убедительно доказано, что расово-этнический, а также географические факторы играют важную роль, влияя на частоту встречаемости АГ HLA и их сочетаний при СД I типа, предопределяя, таким образом, генетическую детерминированность к этой тяжелой болезни [1, 2, 18]. В настоящее время не вызывает сомнений, что предрасположенность к развитию СД I типа с высокой степенью риска сочетается с гаплотипами HLA: DR3 (DRB1*0301 – DQA1*0501 – DQB1*020) и DR4 (DRB1*0401, 02, 05 – DQA1*0301-DQB1*0302). В то же время протективное действие высокой степени к развитию СД I типа сочетается с гаплотипами HLA: DR2 (DRB1*1501 – DQA1*0102 – DQB1*0602) и DR5 (DRB1*1101 – DQA1*0102 – DQB1*0301) [3, 5].

Следует подчеркнуть, что для развития заболевания необходимо наличие аллелей генов HLA, предрасположенных к развитию СД I типа, но их присутствие еще не является достаточным для развития диабета. Предрасположенность к СД I типа не только опосредуется определенными аллелями системы HLA, но и обязательно сочетается со многими другими генами.

Как показали недавние исследования, идентифицировано более 15 различных локусов, расположенных на хромосомах и обуславливающих непосредственно предрасположенность к СД I типа [13, 19, 34, 35]. Современные данные свидетельствуют о том, что наличие аллелей III класса сочетается с низкой экспрессией проинсулина в поджелудочной железе, тогда как в вилочковой железе при этом отмечается высокий уровень экспрессии проинсулина [24, 25, 36]. В свете новых результатов было сделано предположение, что пептиды проинсулина/инсулина могут выступать в

роли аутоантигенов, комплексируясь в вилочковой железе с иммунокомпетентными клетками системы HLA и приводя к толерантности проинсулинреактивных Т-клеток. Следовательно, проинсулин может выступать в роли первичного антигена при СД I типа [17]. Следствие такого взаимодействия – наличие проинсулинреактивных Т-клеток, которые являются очень высоким фактором риска развития СД I типа у родственников 1-й степени родства. Однако было доказано, что у больных СД I типа отмечается снижение содержания IL-2 в крови, значит, нормальная секреция этого цитокина является своеобразной защитой и профилактическим фактором от возможного иницирования аутоиммунного процесса в поджелудочной железе [12, 41].

Огромный интерес представляют исследования по изучению роли аутоиммунитета в развитии СД I типа на самых ранних стадиях, т. е. на стадиях предиабета. Изучалось содержание различных аутоантител к ГАД (глутаматдекарбоксилаза), инсулину, антигенам ICA512 (тирозинфосфатаза), IA-2 β (фогрин) в сыворотке крови [4, 10, 11, 20, 27, 29, 30]. Большое научное и практическое значение имеет проспективное исследование DAISY (Denver Diabetes Autoimmunity Study in the Young), в котором проводилось многолетнее мониторирование аутоантител к ГАД, инсулину, ICA512 или IA-2 β и цитоплазматическим антителам (ICA). У 12000 родственников 1-й степени родства (возраст от 2 до 40 лет) определялись антитела ICA и IAA (инсулин), а у 6000 из них – также к ГАД и IA-2 β , ICA512. У лиц с наличием аутоантител каждые 6 месяцев проводились повторные исследования, а в случае их отсутствия – каждый год. Авторами исследования DAISY первое появление аутоантител зафиксировано в самом молодом (1,1 года) и в самом пожилом возрасте (60,9 лет); т. е. различные виды аутоантител появлялись последовательно, а не одновременно, как считалось раньше. Значит, гуморальный аутоиммунитет к АГ островкам поджелудочной железы развивается постепенно в течение от нескольких месяцев до нескольких лет [43].

Фундаментальные работы последних лет подтверждают следующее: клеточный и гуморальный ответ к инсулинпродуцирующим клеткам тесно связан с развитием СД I типа [19, 30]. Уже на стадии предиабета очень часто обнаруживаются различные аутоантитела (IA-2 β , ICA, ГАД) к АГ островка поджелудочной железы. Они совершенно справедливо считаются маркерами деструкции β -клеток и, следовательно, являются наиболее чувствительными маркерами СД I типа [29, 37]. Более того, недавно была произведена стандартизация методов определения антител на основе коммерческих наборов последнего поколения. Проведена уникальная работа – благодаря выработке высочайшей чувствительности и специфичности стало возможным прогнозирование на 98% риска

манифестации СД I типа. Таким образом, наличие аутоантител в сыворотке крови является своеобразным маркером предрасположенности индивидуума к развитию СД I типа, и проведение их мониторинга позволяет установить соответствующий возраст, в котором происходит инициация иммунных процессов, приводящих к диабету [20, 30, 37].

Другим значительным прорывом в понимании механизмов деструкции β -клеток поджелудочной железы явилось изучение биологической значимости оксида азота, который является относительно нестабильным свободным радикалом с периодом полужизни всего несколько секунд. Исследованиями последних лет показано, что именно оксиду азота, который образуется в островках и β -клетках поджелудочной железы, принадлежит важная роль в механизмах разрушения и гибели β -клеток, что и приводит к их резкому количественному уменьшению и развитию клинического СД I типа [6, 12, 15].

Кроме оксида азота, важное место в механизмах деструкции β -клеток отводится простагландинам островка поджелудочной железы и провоспалительным цитокинам (IA-1 β , IL-6, γ -интерферон, α -ФНО) [8, 9].

Таким образом, согласно самым современным данным, механизм деструкции β -клеток и патогенез СД I типа можно представить как последовательность взаимодействия значительного количества внешних факторов (острых или хронических стрессорных, вирусы и др.), которые у предрасположенных лиц (генетические нарушения генов системы HLA, Fas и FasL и др.) вызывают активирование иммунокомпетентных клеток, повышение образования различных цитокинов (IA-1 β , α -ФНО, IL-6, γ -интерферон), простагландинов, оксида азота и др., сочетание действия которых приводит к деструкции, уменьшению количества β -клеток и развитию аутоиммунного диабета [7, 8, 21, 22, 42].

В то же время, как показали исследования последних лет, у лиц с генетической предрасположенностью к развитию СД I типа (HLA-DR3 или DR4, или DR3/DR4), но еще без иммунологических признаков (отсутствие аутоантител) развития заболевания в сыворотке крови выявляется очень высокая концентрация L-селектина и ICAM-1 (внутриклеточные адгезивные молекулы I типа), которые осуществляют защитную функцию, препятствуя активированию аутоиммунных Т-лимфоцитов. То есть, обладая иммуномодулирующим свойством, они могут быть потенциально использованы в качестве иммунотерапии и профилактики СД I типа [21].

Диагностика доклинических стадий СД I типа

- У лиц с генетической предрасположенностью (по системе HLA) чрезвычайно важно проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с интерпретацией согласно

докладу консультантов ВОЗ, 2000.

- При нормальных результатах ОГТТ необходимо проведение нагрузочной пробы с внутривенным введением глюкозы, которая исключает нервную и кишечную стимуляцию β -клеток. После нагрузки исследуются реактивная секреция инсулина и проинсулина.
- При патологических результатах этого теста, а также при наличии в сыворотке крови аутоантител (IA-2 β , ICA, GAD-65, проинсулинреактивных Т-клеток) СД I типа, как правило, манифестирует в период до одного года [4, 9, 10].

Терапия и профилактика доклинических стадий СД I типа

В настоящее время предложено несколько групп лекарственных средств и различных воздействий, которые направлены на подавление гуморального иммунитета (IA-2 β , ICA, GAD-65 и др.) и восстановление нормального иммунного ответа.

Определенную эффективность в терапии и профилактике СД I типа на его доклинических стадиях показали неспецифические иммуномодуляторы (плазмафорез, α -интерферон, γ -глобулин, трансфузия лейкоцитов и лимфоцитов, фактор переноса и др.). С этой же целью применяется полуспецифическая иммунотерапия, которая включает использование монокло-

нальных антибластных антител к СДЗ (Т-лимфоциты), СД4 (Т-хелперы), Т12 (зрелые Т-лимфоциты), IL-2 (интерлейкин-2) и др.

Перспективным направлением является использование таких лекарственных препаратов, предохраняющих β -клетки, как антиоксиданты, ликвидаторы свободных радикалов, небольшие дозы инсулина.

Наконец, как показали самые последние исследования, впервые установлена потенциальная возможность использования адгезивных растворимых белков и дексаметазона (путем угнетения цитокинов и различных эндотоксинов) в качестве иммунотерапии и профилактики СД I типа [6, 21].

Современный уровень исследований позволяет приступить к научно обоснованной разработке методов ранней диагностики заболевания и широкому проведению профилактических мероприятий в рамках единого диабетологического центра.

Выполнение комплекса диагностических мер, состоящих из генетических, иммунологических, гормональных, биохимических исследований, направленных на выявление предиабета, т.е. доклинической стадии инсулинзависимого сахарного диабета, позволит осуществить превентивные мероприятия по предотвращению либо замедлению прогрессирования (в зависимости от стадии патологического процесса) СД I типа.

Поступила 30.08.03

Շաքարային I տիպի դիաբետի կանխորոշման, ախտորոշման, բուժման և կանխարգելման նոր հնարավորությունները

Դ. Ն. Դումանյան, Ս. Ա. Ներսեսյան, Ն. Խ. Ավագյան

Քննարկվում են հարցեր շաքարային I տիպի դիաբետի գենետիկական մախատրամադրվածության վերաբերյալ: Ի ցույց է դրվել շաքարային դիաբետի I տիպի հանդեպ եղած խիստ մախատրամադրվածությունը կապված էթնո-ռասայական, ինչպես և աշխարհագրական գործոններից: Մատնանշվել է կղզյակային ինքնահակամարմինների (IA-2 β , ICA512, GAD) դերը ինսուլինակախյալ շաքարային

դիաբետի զարգացման մեջ: Ներկայացվել է ներքոջային կալումային մոլեկուլների դերը I տիպի մախատրամադրվածության զարգացման մեջ:

Վերլուծվել են I տիպի շաքարային դիաբետի մախակլինիկական փուլերի պրոֆիլակտիկային և բուժմանը վերաբերող հիմնախնդիրները:

New possibilities of prognosis, monitoring, treatment and prevention of type I diabetes

D. H. Doumany, S. A. Nersesyan, H. Kh. Avagyan

The questions of genetic predisposition to type I diabetes mellitus (DM) are discussed. There is found also a strong predisposition to type I DM depending on the racial-ethnic and geographic factors. The significance of antiislet autoantibodies (IA-2 β , ICA512, GAD) is stressed

in the development of I DM. The role of cell adhesion molecules and others is shown in the development of type I prediabetes. The problems connected with the treatment and prevention of type I DM before the clinical diagnosis are analyzed.

Литература

1. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Зилов А.В. и др. Сахарный диабет. 1999, 1, с. 19.
2. Зилов А.В., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н. и др. Сахарный диабет, 1999, 1, с. 31.
3. Питер Дж. Уоткинс. Сахарный диабет, пер. с англ. М. - СПб, 2000.
4. Aanstoot H., Kang S., Kim J et al. J. Clin. Invest., 1996, 97, p. 2772.
5. Amata T., Kirihara S., Kikuchi Ch et al. Diabetes, 1997, 46, p. 1637.
6. Bedard S., Marcotte B., Marette A. Diabetologia, 1998, 41, p. 1523.
7. Bennett S. T., Wilson A. J., Espozito L. et al. Nat. Genet., 1997, 17, p. 350.
8. Benosit C., Mathis D. Cell, 1999, 89, p. 1.
9. Bonner-Weir S., Wüthers D. L., Weir G. C., Jonas J. Diabetes, 1999, 48, suppl. 1, 9, pA3.
10. Bridgett M., Cetkovic-Cvrlje M., O'Rourke R et al. Diabetes, 1998, 47, p. 1848.
11. Christie M. R., Roll U., Payton M et al. Diabetes Care, 1997, 20, p. 965.
12. Darville M. I., Eizirik D.I. Diabetologia, 1998, 41, p. 1101.
13. Denny P., Lord C., J., Hill N. J et al. Diabetes, 1997, 46, p. 695.
14. Diabetes Mellitus, a fundamental and clinical text. (Eds. D. Le Roith), 1996, p. 876.
15. Eizirik D. L. Horm. Metab. Res., 1996, 28, p. 302.
16. Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus. (Eds. Porte D., Sherwin R. S.) 5th Ed., Connecticut, 1997.
17. Gelik A., Van Meijgaarden K. E., Schloot N. C. et al. Diabetes, 1998, 47, p. 1594.
18. Kawasaki E., Nobile J., Erlich H. et al. Diabetes, 1998, 47, p. 1971.
19. Knip M. Ann. Med., 1997, 29, p. 447.
20. Lindberg B., Ivarsson S. A., Landin. Diabetologia, 1999, 42, p. 181.
21. Martin S., Heidenthal E., Schulte B et al. Diabetologia, 1998, 41, p. 1298.
22. Mauricio D., Mandrup-Poulsen T. Diabetes, 1998, 47, p. 1537.
23. Medical Management of Insulin-Dependent (Type I) Diabetes. (Ed. Santiago I. V.) Alexandria, V. A., American Diabetes Association, 1994 (2nd Ed.).
24. Pugliese A. Diabetes. Res., 7:39, 1999.
25. Pugliese A., Leller M., Fernandez A. et al. Natur. Genet., 1997, 15, p. 293.
26. Ridway W.M., Fathman C.G. Clin. Immunol. Immunopathol., 86:3, 1998.
27. Roll U., Christie M. R., Fuchtenbusch M. et al. Diabetes, 1996, 45, p. 967.
28. Rose N.R. Semin. Immunol., 10:5, 1998.
29. Savola K., Bonifacio E. et al. Diabetologia, 1998, 41, p. 424.
30. Savola K., Sabbah E., Kulmala p et al. Diabetologia, 1998, 41, p. 1293.
31. Schranz D. B., Lernmark A. Diabetes Metab. Rev., 14:3, 1998.
32. Steinman L., Conlon P. Nat. Med., 3:1085, 1997.
33. Textbook of Diabetes. 2nd ed. (Eds. J. Pickup., G. Williams-Blackwell) 1997, 1,2, p. 1910.
34. Todd J. A. Farral M. Hum. Metab. Genet., 1996, 5, p. 1443.
35. Urrutia I., Calvo B., Bilbao J. R. et al. Diabetologia, 1998, 41, p. 1121.
36. Vafiadis P., Bennett S.T., Todd J.A. et al. Natur. Genet., 1997, 15, p. 289.
37. Veirge C.F., Stenger D., Bonifacio E. et al. Diabetes, 1998, 47, p. 1857.
38. Von Herrath M. G., Oldstone M.B.A. Curr. Opin. Immunol., 8:878, 1996.
39. Vyse T. J., Todd J. A. Cell., 85:311, 1996.
40. Waldhausl W., Gries F.A. Diabetes in der Praxis. Berlin-Heidelberg, New York-Tokio, 1993.
41. Watkins R. J., Drury P. J., Howell S. L. Diabetes and its Management. 5th ed., Oxford, 1996.
42. Yang X. D., Michie S.A., Mebius R.S. et al. Diabetes, 1996, 45, p. 705.
43. Yu L., Rewers M., Gianani R. et al. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1996, 81, p. 4264.