Современные аспекты патогенеза сахарного диабета 1 типа

Т.В. Никонова

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Наиболее популярной теорией патогенеза сахарного диабета (СД) 1 типа в течение последних 20 лет являлась теория, предложенная в 1986 г. G. Eisenbarth [16]. Согласно этой концепции СД 1 типа развивается у генетически предрасположенных лиц. Инициаторам начала аутоиммунных процессов являются факторы внешней среды. Начальная стадия СД 1 типа – гибель островковых клеток – протекает бессимптомно, но может быть выявлена с помощью определения аутоантител. Только на последних стадиях процесса, когда подавляющее большинство β-клеток погибает и возникает абсолютная недостаточность инсулина, появляются клинические признаки диабета (рис. 1).

В начале 1970-х годов исследования, проведенные J.Nerup и др. учеными, показали взаимосвязь системы HLA и заболеваемости СД 1 типа [33]. Изначально генетика СД 1 типа представлялась относительно простой: при наличии определенных аллелей генов системы HLA доминирование заболевания было практически полным [32]. Затем пришло понимание так называемого «генетического кошмара» диабета 1 типа [35]. На сегодняшний день известно более двух десятков локусов и 100 генов-кандидатов, имеющих различную степень влияния на развитие СД 1 типа [24,41] (табл. 1, 2).

На протяжении последних десятилетий было исследовано множество факторов окружающей среды с целью выявления достоверного кандидата, влияющего на заболевание СД 1 типа [2]. На первых порах такими кандидатами считались вирусы [23]. В начале и середине 80-х годов прошлого столетия указывалось на значение продолжительности грудного вскармливания [11]. В качестве причины заболевания называлось употребление коровьего молока или искусственное вскармливание [14,30]. Однако исследование, проведенное в 2003 г. M.A. Atkinson [6], не подтвердило тот факт, что 100% субъектов, страдающих СД 1 типа, имеют антитела против молекулы BSA (bovine serum albumin) [25].

По последним данным, развитие анти-β-клеточного аутоиммунитета связано с выбором времени включения в рацион питания младенцев зерновых [8,34,42], употребление заменителей сахара, кофеина и даже копченой рыбы [4]. Важная роль отводится природному компоненту; между различными регионами мира наблюдается разница в частоте заболеваемости СД 1 типа до 500 раз [29,39].

В 1974 г. была опубликована статья G.F. Bottazzo с описанием антител к островковым клеткам (ICA) [12]. Именно эта дата признается многими как дата установления аутоиммунного характера СД 1 типа.

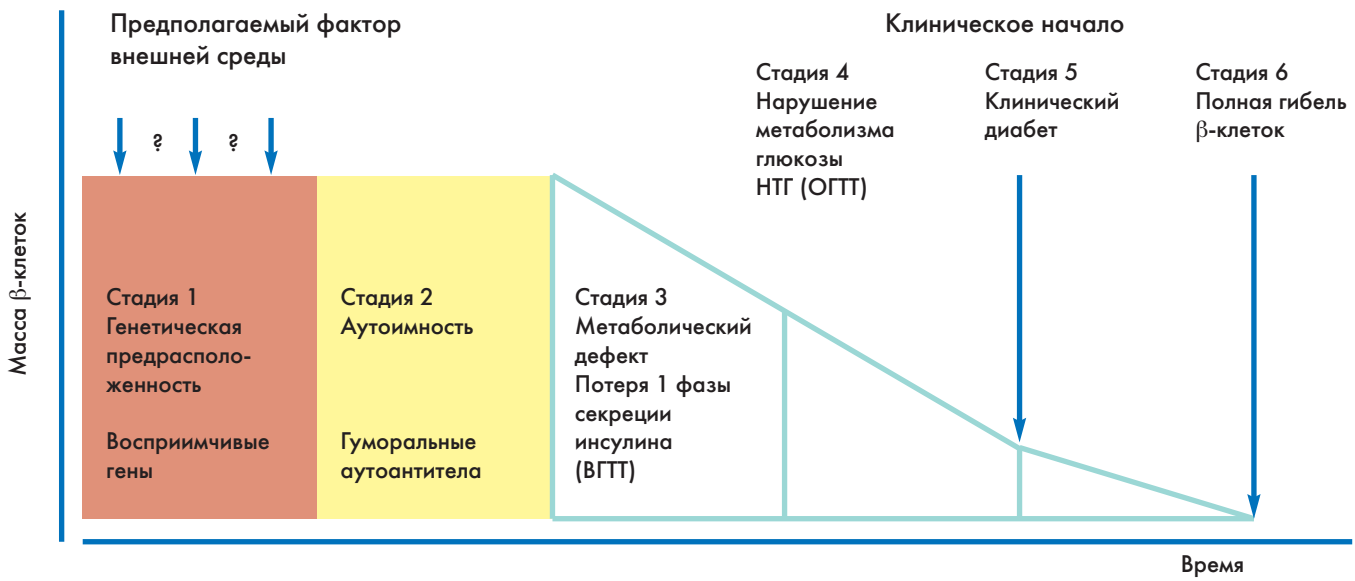


Рис. 1. Стадии развития сахарного диабета 1 типа.

Таблица 1

Генетика СД типа 1	
Локусы	Регион
HMO Md9.1	1p34.3
HMO Idd9.2	1p36.21-36.22
HMO Idd9.3	1p36.22-46.23
HMO Idd10	1pl2
HMOJdd18	1p 13.2-13.3
Unnamed chromosome 1	1q42.2
IDDM7	2q32.2
IDDM12	2q33.3
HMO Idd5.2	2q35-36.1
IDDM13	2q36.1
IDDM9	D3S1303
HMO Idd3	4q27.28.1
IDDM18	5q3 1.2-35.1
IDDM1	6p21.31
IDDM15	6q22.1
IDDM5	6q23.3-25.3
IDDM8	6q26-27
HMO Idd9.4	9p21.3-22.1
IDDM10	10pll-qll
IDDM17	10qj26.l-26.il
IDDM2	llpl5.5
IDDM4	llql2.2-13.1
IDDM11	14q31.3-32.13
IDDM3	15q26.1-26.2
Unnamed chromosome 16	16q24.1
HMO Idd4	17ql2-21.1
IDDM16	18ql2.3-22.1

Таблица 2

Генетика СД типа 1 (гены-кандидаты)		
ACE	ICAM1	NFKB1
ADAM33	ICOSL	NOS3
AGT	IFNG	PSMB8 in IDDM1
AIRE	IGF1	PTPN22
ALDRL2	IL10	PTPRC
APOE	IL12A in IDDM9	REG1A
AR	IL12B in IDDM18	PADI4
B2M	IL13	PDCD1LG1
B7	IL18	PPARG
BAT2	IL18BP	REG1B
BCL2 in IDDM6	ILIA	SLAMF1
CASP10	IL1RN	SLC11A1 in IIMO
Idd5.2		
CASP7 in IDDM17	IL21R	TAP2 in IDDM1
CASP8	IL2RA	TCF7
CBLB	IL2RB	TGFB1
CCR5	IL2RG	TLR1
CD14	IL4	TLR10
CD28 in IDDM12	IL4R	TLR2
CD4	IL6	TLR3
CD48	IL8	TLR4
CD80	INS in IDDM2	TLR6
CD8G	IRF1	TLR7
CFLAR	IRS1	TLR8
CP in IDDM9	KCNJ11	TLR9
CRP	KIR2DS2	TNF
CTLA4 in IDDM12	KIR3DL1	TNFRSFllAinIDDM6
CXCL12 in IDDM10	KLRC4	TNFRSF18
CYP27B1	LAGS	TNFRSF1A
ERVK2	LCK in IIMO Idd9.1	TNFSF11
ERVK3	LCT	TNFSF5
FABP2	LRP5 in LDDM4	TNFSF6
GAD2 in IDDM10	MBL2	TNFSF9
GCK	MHC2TA	TREM2
GLP1R	MICA	TYROBP
IISD11B2	MRC1	VDR
IISPG2	NAT2	
IAM4L1	NEUROD1	

Более чем 30 лет тесты на ICA оставались одним из основных методов исследования при изучении СД 1 типа. Данный метод оказался наиболее удачным как в диагностике заболевания, так и при выявлении лиц с повышенным риском развития диабета. Исследования, посвященные профилактике заболевания, были бы невозможны без определения ICA. Однако в настоящее время считается, что первичным гуморальным маркером являются аутоантитела к молекуле инсулина, а не ICA [3,17]. Аутоантитела к инсулину (IAA) характеризуются высокой чувствительностью, ранним появлением и быстрым исчезновением. Их кратковременное появление может быть маркером обнаружения других антител в более поздние сроки. В целях повышения достоверности результатов необходимо использование различных групп антител.

Сформировалось мнение, что симптомы СД 1 типа обычно проявляются, когда 90–95% β-клеток погибли [15]. Исследования доктора W. Gepts, проведенные на патологоанатамическом материале, частично подтверждают этот факт [18]. Тем не менее, как показали последние исследования, секреция инсулина в ходе тестов со смешанным питанием у больных с впервые выявленным СД составляет половину по сравнению с контрольной группой здоровых людей [40]. Человек при рождении имеет 100% или почти 100% «нормальны» своих β-клеток. До настоящего времени в силу практических трудностей все еще невозможно точно определить у человека островковую клеточную массу in vivo или ex vivo, в опубликованной по данному вопросу литературе такжде много расхождений [8].

Непонятно, каков градиент «падения» β-клеток, носит ли он линейный характер; имеются ли в начальной стадии периоды ступенчатой ремиссии, может ли происходить процесс регенерации β-клеток [19,21]; каково влияние факторов возраста, пола и генетики на этот градиент, и когда данный процесс начинается. Наконец, ключевой проблемой, особенно для иммунологов, остается необходимость выяснения вопроса, почему разрушение β-клеток обычно проис-

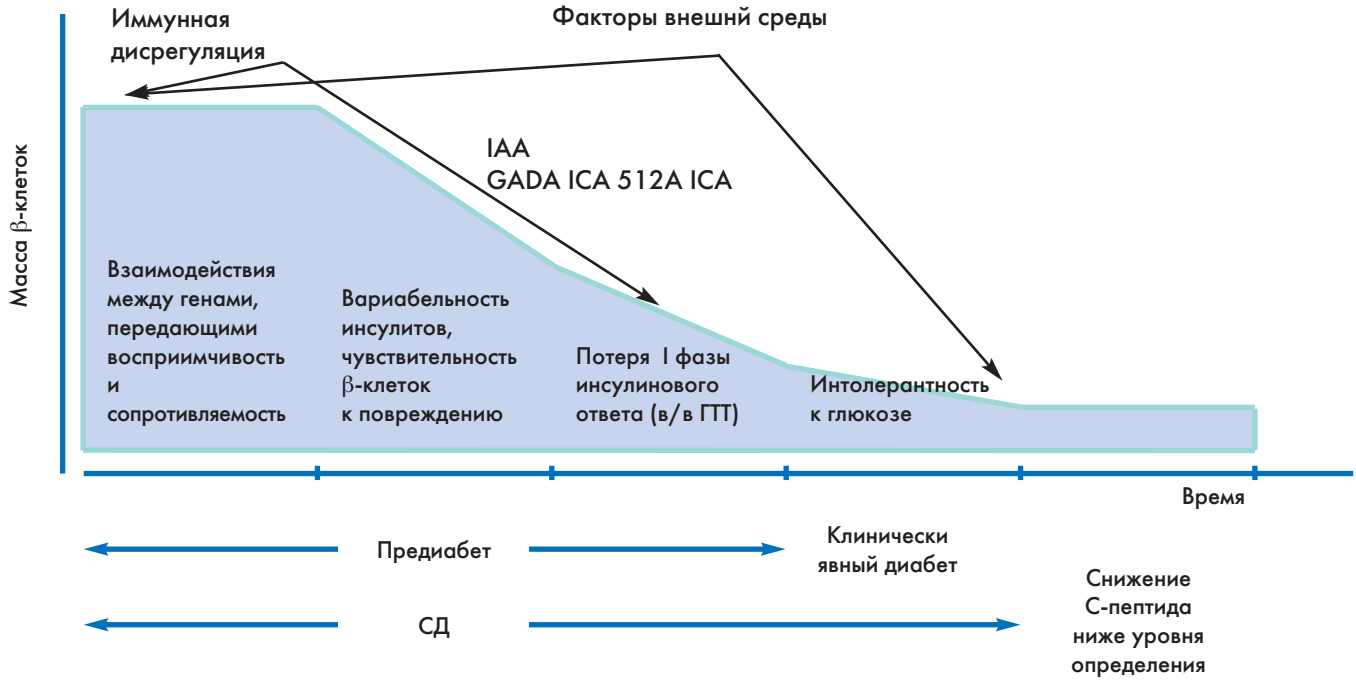


Рис. 2. Современная модель патогенеза диабета 1 типа (Atkinson M.A., Eisenbarth G., Diabetes, 2005).

ходит медленно и занимает период от нескольких месяцев до нескольких лет, а то и десятилетий, в отличие от реакции отторжения трансплантанта или многих других иммунных реакций, которые протекают в течение нескольких часов или нескольких дней [35].

Крайне важной является проблема нарушения регуляции иммунного ответа в отношении собственных клеток (β-клеток), т. к. иммунная система оказывает влияние на процесс заболевания задолго до появления клинических симптомов сахарного диабета. Последние исследования говорят о том, что нарушения нормальной регуляции аутореактивного и аутопротективного иммунного ответа могут являться результатом неправильного функционирования популяции Т-клеток, которые распознаются по экспрессии молекулы СД25 [27].

С учетом новых данных M. Atkinson и G. Eisenbarth опубликовали современную теорию патогенеза СД 1 типа [7,4] (рис. 2). Вместо генетической предрасположенности в ней отмечается взаимодействие между генами, способствующими и препятствующими развитию СД 1 типа. Кроме того, рассматривается факт, что эти гены фактически влияют на восприимчивость и сопротивляемость к СД 1 типа в ходе всего периода, предшествующего заболеванию диабетом, а не только в период, предшествующий аутоиммунной индукции. При оценке влияния факторов окружающей среды на развитие сахарного диабета 1 типа рассматриваются различные природные процессы, оказывающие воздействие на течение диабета за весь период заболевания, включая и его доклиническую стадию, а не только фактор, провоцирующий клинический дебют заболевания, например вирусная инфекция.

Другим аспектом, который необходимо пересмотреть, является феномен потери β-клеток; есть вероятность того, что ее выраженность будет существенно изменяться в зависимости от типа инсулита, степени гибели β-клеток и их способности к регенерации [22]. В настоящее время до конца неясным остается механизм аутоиммунной реакции, предваряющей распад β-клеток, в особенности реакция β-клетки на аутоиммунные антитела [36].

Исходя из современных представлений о патогенезе СД 1 типа, гибель β-клеток может происходить в результате разных патологических процессов. Один из них – деструкция или некроз β-клеток, другой – апоптоз или генетически запрограммированный процесс гибели клеток.

Некроз – это патологический процесс, развивающийся одновременно в большой группе клеток в результате гипоксии, физических и токсических воздействий, под действием комплемента или вируса. Некроз сопровождается отеком клетки, ранней потерей целостности ее мембраны, повреждением митохондрий и других органелл, что в конечном счете заканчивается лизисом остатков клетки [1].

Некроз клетки становится причиной повреждения и воспаления окружающих клеток и виден на срезе тканей.

β-Клетки подвергаются некрозу в присутствии избыточного количества свободных радикалов – кислородных радикалов или оксида азота или под

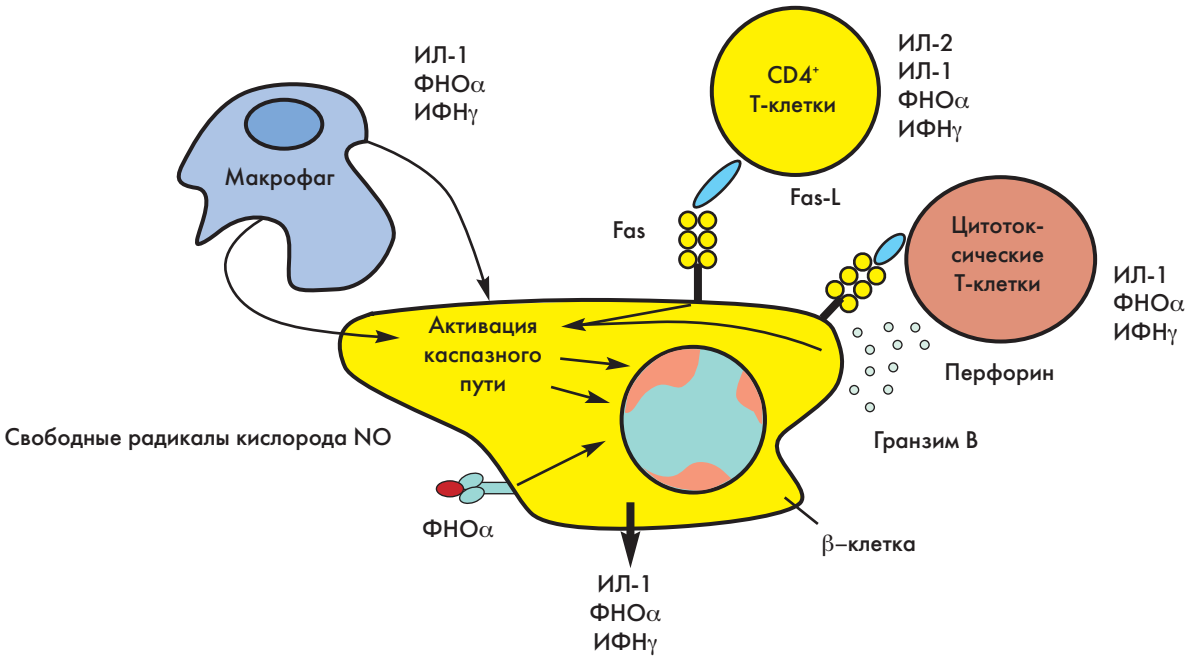


Рис. 3. Механизм деструкции β-клетки при сахарном диабете типа 1.
E. Kawasaki et al. / diabetes Research and Clinical Practice 66 (2004) S27-S32.

действием провоспалительных цитокинов. Некроз не связан с потреблением энергии и синтезом белка, тогда как апоптоз – это энергозависимый процесс.

Термин «апоптоз» соответствует русскому «листопад», в процессе апоптоза клетка исчезает в течение 15–120 мин. В большинстве случаев апоптоз связан с активацией специфических цистеиновых протеаз – каспаз, существующих в клетке в виде неактивных форм – прокаспаз. В названии «Caspase» отражен механизм протеолиза: в активном центре находится цистеин, аспарагиновая кислота распознается как субстрат. Каспазы расщепляют белки после остатков аспарагиновой кислоты. В результате действия каспаз происходит разрушение белков, участвующих в формировании цитоскелета; гидролиз белков ядерной мембраны, конденсация хроматина; расщепление антиапоптозных белков семейства Bcl-2; протеолиз ингибитора ДНК-азы, ответственного за фрагментацию ДНК; инактивация и нарушение регуляции белков, участвующих в репарации ДНК (мишенью каспаз является поли(АДР-рибополимераза).

Существует несколько путей реализации программы клеточной смерти: с участием рецепторов плазматической мембраны; с участием митохондриального цитохрома С.

Рецептор, обозначаемый Fas (Apo-1 CD-95), взаимодействуя с соответствующим лигандом (Fas-l) трансмембранным белком Т-киллера, активируется и запускает программу гибели клетки [16].

При активации каспазы первого эшелона жизнь клетки еще можно сохранить. Существуют регуляторы, которые блокируют или наоборот усиливают разрушительное действие каспаз первого эшелона. При активации каспаз второго эшелона (эффекторных каспаз) процесс, запущенный программой смерти, оказывается необратимым. Другой путь реализации программы апоптоза зависит от митохондриального цитохрома С. При повреждении митохондрий, например при истощении клеток, восстановленным глютатионом или НАДФН, происходит образование гигантской поры или гигантского белкового канала в самой наружной мембране и высвобождение растворимых белков межмембранного пространства, среди них – апоптогенные факторы, цитохром С и прокаспазы. Затем запускается каскад каспаз, ведущий к гибели клетки.

Различные пути апоптоза могут взаимодействовать между собой. Программируемая клеточная смерть может быть реализована в результате комбинированного действия двух путей – с участием и рецепторов плазматической мембраны и митохондриального цитохрома С.

В последние годы было показано, что процессы некроза и апоптоза не противостоят друг другу. Важную роль в процессе клеточной гибели играют цитокины – секреторные белки, выполняющие функцию медиаторов межклеточных сигналов и основных регуляторов активности иммунной системы.

Цитокины называют «белками связи». В зависимости от обеспечения клеточных или гуморальных форм иммунного ответа цитокины могут быть отнесены к Th1 или к Th2 хелперным клеткам. К Th-1 относятся ИЛ-2,3,ИНФγ, ФНОα,ФНОβ. К Th-2 от-

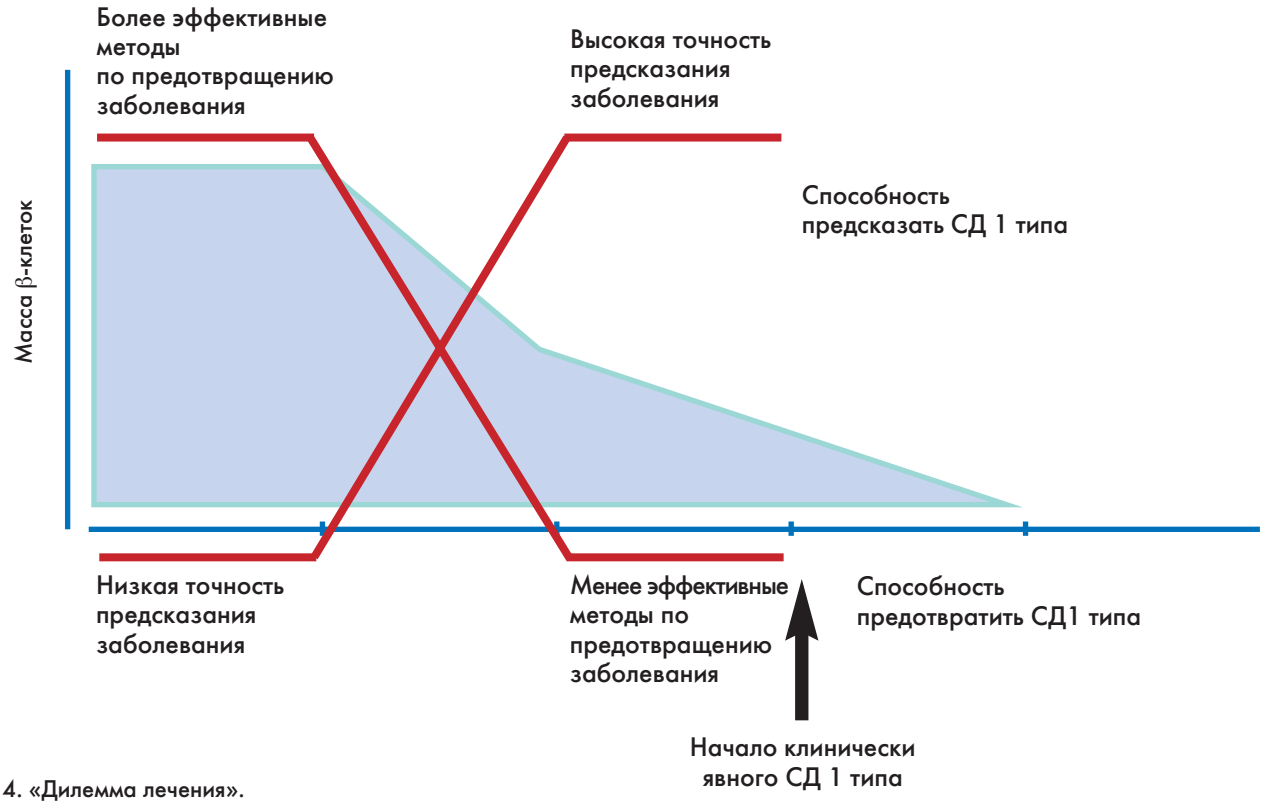


Рис. 4. «Дилемма лечения».

носятся ИЛ-4,5,6,9,10,13. Некоторые цитокины могут активировать механизм сигнализации, ведущий к гибели клетки (рис. 3) [26].

В большинстве исследований, посвященных СД 1 типа, направленных на изучение нарушений функций иммунной системы, использовалась в качестве материала кровь из периферических вен, в то время как очагом хронического воспаления при диабете является поджелудочная железа. Очевидно, что подобная разница при исследовании материала вызывает немалое количество ошибок и артефактов [10,6].

В ходе практических исследований, посвященных профилактике заболеваемости, существует много препятствий. Среди них этические аспекты, включающие желание пациентов знать о развитии заболевания в будущем, возможность проведения такого рода скрининга при отсутствии методов предупреждения заболеваемости СД 1 типа, нарушение конфиденциальности, вопросы организации практического осуществления скрининга и, конечно, финансовые барьеры [20]. Первоначальный оптимизм исследователей, касающийся идентификации метода предупреждения заболеваемости СД 1 типа при использовании животных моделей, привел как к открытиям, так и к разочарованиям в отношении применения аналогичных методов у человека.

В 1994 г. опубликовано 70 методов, которые могут быть использованы для предупреждения заболеваемости СД 1 типа NOD мышей [13], в 1998 г. их было уже 125 [9], в 2004 г. описано уже 192 метода [37]. Каковы причины того, что процесс предупреждения заболеваемости диабетом у мышей оказывается относительно простым, а у людей чрезвычайно сложным? Одной из причин может являться то, что большее значение придается сходству заболеваний СД 1 типа у NOD мышей и человека, чем их различию [38]. В действительности оба диабета (мышиный и человеческий) имеют полигенную этиологию, характеризуются нарушениями в регуляции иммунного ответа и способностью к ремиссии заболевания после трансплантации костного мозга. Тем не менее, имеется и ряд существенных отличий [28]: показано различное действие материнских аутоантител у мыши и у человека; различия наблюдаются и в частоте заболеваемости и половой принадлежности; инсулит у NOD-мышей протекает в легкой форме, доброкачественно. Наконец, функционирование иммунных систем мыши и человека имеет значительные различия [31].

В 2005 г. M. A. Atkinson и D. Schatz опубликовали схему, названную «дилеммой лечения», в которой способность предсказывать СД 1 типа и способность предотвращать это заболевание представлены двумя линиями, направленными в противоположные стороны [4] (рис. 4).

На ранних стадиях процесса точность предсказания ниже, чем в период, когда появляются первые симптомы диабета, но чем раньше начато лечение препаратами, воздействующими на регуляцию иммунного ответа, тем выше будет его эффективность. Непосредственно в начале клинического дебюта СД 1 типа такая терапия менее эффективна. При проведении терапии

до клинического начала заболевания станет возможным разработать более эффективные методы лечения.

Сорок лет назад было отмечено, что в поджелудочной железе больных с недавно диагностированным СД 1 типа островковые клетки начинают отсоединяться от панкреатических протоков. Кроме того, β-клетки, способные секретировать инсулин, были выявлены в поджелудочной железе больных, которые страдали СД 1 типа даже длительное время. Очевидно, что существует потенциал эндогенно-регенеративной способности β-клеток. Начало гипергликемии действительно может ассоциироваться с большей островковой клеточной массой, чем полагали ранее.

Перспективным представляется изучение способности β-клеток к регенерации и рассмотрение модели регенерации островковых клеток у больных с впервые выявленным СД 1 типа.

Литература

1. Мохорт Т.В,, Мельнов С.Б. Горанов В.А. Апоптоз – роль в развитии сахарного диабета типа 1. // Пробл. эндокринол. 200. – Т. 46,№ 2. – С. 8-13.
2. Abiru N, Yu L, Redondo M, Elsenbarth GS: Modification of environment is not the most efficient way to prevent type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2:609-616, 2000
3. Achenbach P, Warncke K, Reiter J, Naserke HE, Williams AJ, Bingley PJ, Bonifacio E, Zeigler AG: Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of the islet autoantibody characteristics. Diabetes 53:384-392,2004
4. Atkinson M.A. Thirty years of investigating the Autoimmune basis for the type 1 diabetes Diabetes 54^1253-1263, 2005.
5. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, Darrow BL, Kauffman DL, Maclaren NK: Cellular immunity to a dependent common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. J Clin Invest 94: 2125-2129, 1994
6. Atkinson MA, Bowman MA, Kao KJ, Campbell L, Dush PJ, Shah SC, Simell O, Maclaren NK: Lack of immune responsiveness to bovine serum albumin in IDDM. N Engl J Med 329:1853-1858,1993
7. Atkinson MA, Eisenbarth GS: Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancel 358:221-229,2001
8. Atkinson M, Gale EA: Infant diets and type 1 diabetes too early, too late, or just too complicated? JAMA 290:1771 – 1772, 2003
9. Atkinson MA, Leiter EH: The NOD mouse model of type 1 diabetes: as good as it gets? Nal Med 5: 601-604, 1999
10. Athkinson MA, Kaufman DL, Campbell L, Gibbs KA, Shah SC, Bu DF, Erlander MG, Tobin AJ, Maclaren NK: Respons of peripheral-blood mononuclear cells to glutamatedecarboxylase in insulin-dependent diabetes. Lancet 339: 458-459,1992
11. Borch-Jonsen K, Mandrup-Poulsen T, Christy M, Zachau- Christansen B, Kastrup K, Nerup J: Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus: a hypothesis. Lansel 2:1083-1086, 1984
12. Botazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D: Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet 2:179-1283, 1974
13. Bowmann MA, Leiter EH, Atkinson MA: Prevrntion of diabetes in the NOD mouse: implications for therapeutic intervention in human disease. Immunol Today 15: 115-120, 1994
14. Dahl-Jorgensen k, Joner G, Hanssen KF: Relationship between cow's milk consumption and incidence of IDDM in childhood. Diabetes Care 14:1081-1083,1991
15. Daaboul J, Schtz D: Overview of prevention and intervention trials for type 1 diabetes. Rev Endocr Metab Disord 4:317-323, 2003
16. Eisenbarth GS: Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314: 1360 – 1368, 1986
17. Eisenbarth GS: Insulin autoimmunity: immunogenetics/ immunopathogenesis of tipe 1 diabetes. Ann NY Acad Sci 1005:109-118,2003
18. Gepts W: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. Diabetes 14:619-633, 1965
19. Greenbraun CJ, Sears KL, Kahn SE, Palmer JP: Relationship of _-cell function and autoantibodies to progression and nonprogression of subclinical type 1 diabetes: flow-up of the Seattle Family Study. Diabetes 48:170-175, 1999
20. Hahl J, Simell T, Ilonen J, Knip M, Sumell O: Costs of predicting IDDM. Diabetologia 41:79-85,1998
21. Holland AM, Gones LJ, Harrison LS: Progenitor cells in the adult pancreas. Diabetes Metab Res Rev 20:13-27,2004
22. Homo-Delarche F, Drexhage HA: Immune cells, pancreas development, regeneration and type 1 diabetes. Trends Immunol 25:222-229,2004
23. Hyoty H, Taylor KW: The role of viruses in human diabetes. Diabetologia 45:1353-1361,2002
24. Ide A, Eisenbarth GS: Genetic susceptibility in type 1 diabetes and its associated autoimmune disorders. Rev Endocr Metab Disord 4:243-253, 2003
25. Karjalainen J, Martin JM, Knip M, Ilonen J, Robinson BH, Savilahti E, Akerblom HK, Dosch HM: A bovine albumin peptide as a possible trigger of IDDM. N Engl J Med 327:302-307, 1992
26. Kawasaki E., Abiru N., Eguchi K. // prevention of type 1 diabetes: from the view point of _ cell damage. Diabetes Research and Clinical Practice 66 (2004) S27-S32
27. Kukreja A, Marker J, Zhang C, Sun Z, Lin-Su K, Ten S, Sanz M, Exley M, Wilson B, Porcelli S, Maclaren N: Multiple immuno-regulatory defects in type 1 diabetes. J Clin Invest 109:131-140,2002
28. Leiter EH, von Herrath M: Animal models have little to teach us about type 1 diabetes. In opposition of this proposal. Diabetologia 47: 1657-1660, 2004
29. Maclaren N, Atkinson M: Is insulin-dependent diabetes mellitus environmentally induced? N Engl J Med 327:348-349, 1992
30. Martin JM, Trink B, Daneman D, Dosch HM, Robinson B: Milk proteins in the etiology of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Ann Med 23:447-452,1991
31. Mestas J, Hughes CC: Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. J Immunol 172: 2731-2738,2004
32. Neel JV: The genetics o f diabetes mellitus. Adv Metab Disord 1 (Suppl. 1):3-10, 11970
33. Nerup J, Platz P, Andersen OO, Christy M, Lyngsoe J, Poulsen JE, Ryder LP, Nielsen LS, Thomsen M, Svejgaard A: HL-A antigens and diabetes mellitus. Lancet 2:864-866, 1974
34. Nooris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M: Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. JAMA 290:1713-1720, 2003
35. Pugliese A: Genetics of type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 33:1-16, vii 2004
36. Roep BO: Autoreactive T cells in endocrine organ-specific autoimmunity: why was progress been so slow? Springer Semin Immunopathol 24: 261-271, 2002
37. Roep BO, Atkinson M: Animal models have little to teach us about type 1 diabetes. In support of this proposal. Diabetologia 47: 1650-1656,2004
38. Roep BO, Atkinson M, Herrath M: Opinion: satisfaction (not) guaranteed: re-evaluating the use of animal models of type 1 diabetes. Nat Rev Immunol 4: 989-997,2004
39. Solezs G: Diabetes in the young: a peadiatric and epidemiological perspective. Diabetologia 46:447-454, 2003
40. Steele C, Hagopian WA, Gitelman S, Masharani U, Cavaghan M, Rother KI, Donaldson D, Harlan DM, Bluestone J, Herold KC: Insulin secretion in type 1 diabetes. Diabetes 53:426-433, 2004
41. TIDBase: a bioinformatics resource for type 1 diabetes researchers. Available at http://tldbase.org/cgi-bin/welcome.cgi
42. Ziegler AG, Schmid s, Huber D, Hummel M, Bonifacio E: Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. JAMA 290:1721-1728,2003