Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения

О.М. Смирнова, И.В. Кононенко, И.И. Дедов

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

Распознавание двух основных форм сахарного диабета (СД) – 1 типа или аутоиммунного диабета и 2 типа, не имеющего никаких признаков аутоиммунности, может быть не таким простым, как многие полагали до сих пор. Открытие и возможность использовать в диагностике определение аутоантител к глютаматдекарбоксилазе (GAD), изменили картину. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) определяется в 5–10% всех случаев СД по наличию аутоантител к глютаматдекарбоксилазе (GAD) и возрасту начала болезни после 35 лет. LADA также называют медленно прогрессирующим СД1, так как заболевание развивается медленнее типичного СД1 и приходит к инсулиновой зависимости значительно позднее. К сожалению, пока нет больших исследований по правильному лечению LADA, которые оказали бы помощь в выборе терапии. Семейный анамнез СД1 также может влиять на фенотип СД2 даже у пациентов, не имеющих аутоиммунных маркеров; они более молодые в момент дебюта заболевания, имеют более низкий индекс массы тела, большее снижение функции β-клеток и меньшую предрасположенность к развитию кардиоваскулярных осложнений. С другой стороны, семейный анамнез СД2 у больных с СД1, часто ассоциирован с поздним началом, резистентностью к инсулину, большим количеством кардиоваскулярных осложнений. Очевидно, что имеется существенное генетическое влияние одной группы на другую, но степень этого влияния отлична.

В мире сегодня большинство пациентов с СД (более 95%) имеют СД2. Выявляются значительные географические и этнические вариации в преобладании 2 форм диабета. В Скандинавии, например, СД1 встречается намного чаще, чем в других странах, а СД2 составляет приблизительно 85% от всех случаев СД. В Азии картина иная: только 1–2% больных имеют СД1, а у большинства диагностируют СД2.

Различия между СД1 и СД2 могут быть не всегда очевидны, хотя Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) даны четкие клинические критерии этих типов диабета. Несмотря на это большая пропорция (до 30%) больных остается неклассифицированной в дебюте заболевания L. Groop [1].

Аутоиммунность в виде циркулирующих аутоантител к разным структурам β-клетки была выявлена в качестве ключевого механизма в развитии СД1 в 1970 г. Через несколько лет были опубликованы первые данные о выявлении у больных СД2 аутоантител к β-клетке. При этом отмечалась тесная взаимосвязь с наличием других эндокринопатий и неэффективным лечением оральными сахароснижающими препаратами. ВОЗ назвала LADA медленно прогрессирующим СД 1.

Частота выявления LADA в разных исследованиях и популяциях зависела от того определения (дефиниции) болезни, которое было положено в его основу. L. Groop [1] предлагает обозначать: **сахарный диабет, развившийся в возрасте старше 35 лет и при выявлении положительных аутоантител к GAD как аутоимунный латентный СД у взрослых**. В связи с тактикой раннего назначения инсулина при СД 2, такой признак, как потребность в инсулине на первом году болезни не может являться существенным критерием. Рекомендуется определение аутоантител к GAD, положительным считается высокий показатель (%) относительных единиц. (Данные из Финского здорового контроля 296 чел).

По данным UKPDS частота выявления аутоантител к разным структурам β-клетки у лиц с впервые выявленным СД2 колеблется от 6 до 12%. (ICA – аутоантитела к цитоплазматическому антигену β-клетки, IAA – аутоантитела к инсулину).

Так, у обследованных 3672 больных с впервые выявленным СД2 типа были обнаружены:

- ICA «+» – 5,8%
- Anti-GAD «+» – 9.8%
- И ICA и Anti-GAD «+» – 3,9%
- Или ICA или Anti-GAD «+» – 12%

Анализ выявляемости разных типов аутоантител в зависимости от возраста представлен в табл. 1.

Частота выявления зависит от возраста начала заболевания (UKPDS). 34% больных с СД2 имели аутоантитела в возрастной группе от 25 до 34 лет и только 7% в возрасте от 55 до 65 лет в момент диагностики. Однако в популяционных исследованиях эти цифры ниже. Среди 4134 больных с впервые выявленным СД2 в исследовании ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) частота соответствовала таковой в Северной Америке и составила 3,7%. Имеются отличия и между странами южной и северной Европы. В Азии и странах бассейна Тихого океана LADA выявляется еще реже. Тем не менее, отмечена высокая частота его в Китае. В большом японском исследовании, основанном на обследовании в клинике 4980 больных с СД в возрасте начала болезни старше 20 лет, антитела выявлены в 3,8% случаев. Таким образом, частота

Таблица 1

Результаты исследования UKPDS (обследовано 3672 больных СД2 типа)

Возраст, лет	Антитела	Частота встречаемости антител, %	Доля больных на инсулине через 6 лет, %	ИМТ, кг/м^2
25–34	GAD	34	84	24,9
	ICA	21	94	
	«–»		14	31,7
55–65	GAD	7	34	27,2
	ICA	4	44	
	«–»		5	28,6

выявления LADA колеблется от 3,8 до 10–15% в зависимости от определения заболевания, этнических причин, диагностических критериев. **Важным является тот факт, что этот диабет в некоторых регионах мира встречается чаще, чем классический СД1**.

Частота распространения LADA
- Скандинавия – 4,2 – 13,2 %
- США (афро-американцы) – 10,2%
- Япония – 1%
- Италия 2%

T.Tuomi, 2005.[2]

В Скандинавии у лиц, заболевших СД в возрасте около 35 лет, частота выявления LADA составляет 25% по данным G. Stenstrom, 2005 [3].

Является ли LADA реально существующим диабетом?

Есть ли необходимость подгруппу диабета называть LADA?

Почему просто не назвать его СД1 взрослых?

Главным аргументом для ответа «да» является то, что до эры определения аутоантител к β-клеткам LADA был «спрятан» среди больных с СД2, с которым у больных с LADA имеется много сходства. В начальном исследовании L. Groop (1989) [4] 76% больных с СД2 с относительным дефицитом инсулина (глюкагон-стимулированный С-пептид менее 0,6 нмоль/л) в сравнении с больными с ИНЗСД только 12% имели аутоантитела к β-клетке. У этих пациентов редко развивался абсолютный дефицит инсулина и значительно позднее, чем у лиц с ранним началом болезни. Сходные данные были получены в другом финском исследовании, в котором 50% из 60% больных, имевших антитела к GAD против 2% негативных к GAD, потребовалось назначение инсулина в период от 6 до 10 лет. В исследовании UKPDS 84% GAD-позитивных пациентов были переведены на инсулин в течение 6 лет. Однако пациенты, включенные в UKPDS были моложе, чем в других исследованиях.

LADA против СД2

Эти отличия понятны. Больные с LADA имеют меньшую массу тела, менее выраженное абдоминальное ожирение, меньше проявлений метаболического синдрома. Они имеют более выраженное снижение секреторной способности β-клеток, часть из них имеет инсулинорезистентность. По сравнению с СД2 у них реже наблюдается развитие макрососудистых осложнений и чаще микрососудистые осложнения. Гипергликемия является более серьезным фактором риска макрососудистых заболеваний при LADA, чем при СД2.

LADA против СД1

Для СД1 в классическом случае характерно наличие аутоантител к GAD в высоких титрах и антител к тирозинфосфатазаподобному пептиду – IA-2. Наличие аутоантител к другим органам (щитовидной железе, надпочечникам, париетальным клеткам желудка) может свидетельствовать о наличии полиэндокринного аутоиммунного синдрома. Можно утверждать, что эпитопная специфичность между GAD при LADA и СД1 существует.

Остается неясным, существует ли быстро прогрессирующий СД1 у взрослых и чем он отличается от LADA? В некоторых исследованиях было показано, что возможно одновременное присутствие антигенов высокого риска (HLA DQ B1*0201/0302, 0302/X) и защитных (DQ B1*0602) генотипов. Наблюдали меньшую частоту при LADA HLA DQ B1*0201/0302 по сравнению с СД1 и бóльшую частоту протективных DQ B1*0602 или 0603 генотипов. Однако кажущееся снижение гетерозиготы 0201/0302 с возрастом, в то время, как HLA DQ B1*0302 существует, представляет сходный риск для развития аутоиммунных заболеваний в течение всей жизни. Не выявлено никаких различий в HLA генотипах между больными с LADA и взрослым началом СД1 (с потребностью в инсулине в момент диагноза).

Помимо HLA антигенов определяется взаимосвязь между аллелями 1-го класса главного комплекса гистосовместимости (MICA), расположенными центромерно по отношению к HLA-B гену [5], и поздним аутоиммунным началом СД. Аллель MICA 5.1 ассоциируется как с LADA, так и с 1 типом СД у взрослых пациентов Италии, Латвии.

Показана ассоциация полиморфизма Ala17Thr гена сериновой эстеразы цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4) с LADA. Ген CTLA4 расположен в хромосомной области 2q 33 (локус имеет также название IDDM 12) и состоит из 3 экзонов. Первый экзон кодирует лидерный пептид и внеклеточный белковый домен, состоящий из 116 аминокислот. В этом экзоне описан полиморфизм Ala/Thr в кодоне 17, сцепленный со многими аутоимунными заболеваниями, в том числе, с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит). Ген CTLA4 играет важную роль в процессе апоптоза Т-лимфоцитов. Современная модель активации Т-клеток предполагает наличие двух сигналов. Первый специфический сигнал поступает в момент связывания комплекса MHC с антигеном, находящимся на поверхности антигенпредставляющей клетки, с Т-клеточным рецептором (TCR), а второй, неспецифический сигнал поступает после соединения другого рецептора Т-клетки (CD28) с его лигандами B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86), также находящимися на поверхности клетки, представляющей антиген. Часто второй сигнал называют ко-стимулирующим. Если оба сигнала поступили, то имеет место активация Т-клетки, секреция цитокинов и дальнейшая пролиферация Т-клетки. Однако ситуация усложнилась после обнаружения другого рецептора – CTLA-4 с противоположным действием, связывающегося с теми же лигандами B7-1 и B7-2, но переводящего Т-клетку в состояние «безответности» к данному антигену, называемое анергией, за которой следует программируемая смерть Т-клетки (апоптоз) [6]. Последовательности CTLA-4 и CD28 очень похожи. Нарушения в их тонком взаимодействии с лигандами B7-1 и B7-2 могут являться одной из причин аутоиммунных заболеваний.

Исследование полиморфизма гена CTLA4 в кодоне 17 у больных СД2 не выявило значимой корреляции у данной категории больных. В то время как у больных LADA определялась более высокая частота встречаемости гетерозиготного генотипа Ala/Thr в 17 кодоне (49 положение), чем в контрольной группе (69% и 47%). Гомозиготный генотип Thr/Thr наблюдался при LADA гораздо реже, чем в контрольной группе (26% и 47%). Таким образом, было показано, что при LADA, как и при СД1 существует ассоциация с полиморфным маркером Ala17Thr гена CTLA4.

Генетическое взаимодействие между 1 и 2 типами диабета вне связи с LADA

Согласно результатам популяционного исследования, проведенного в западной Финляндии (Botnia study), аутоантитела к GAD встречались у 9,3 % больных СД2 (обследовано 1122 больных), у 3,6 % пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и у 4,4% обследованных лиц контрольной группы (383 человека). В Скандинавии нечасто СД1 и 2 встречаются в одной семье. В Botnia Study в 11% случаев на 1000 семей с СД2 был один член семьи с СД1. Наличие в семье СД1 существенно влияло на фенотип СД2: имелось более раннее развитие болезни, низкий ИМТ, низкая концентрация С-пептида и реже выявлялись гипертензия и кардиоваскулярные заболевания, чем в семьях с СД2. У этих лиц реже выявляли ассоциированный с СД1 генотип

HLA DQ B1, чем у пациентов с ранним началом СД1. Между тем, не выявлено никаких различий в частоте HLA DQ B1*0302/X между пациентами со смешанными (IDDM и NIDDM) и пациентами с СД1. Эти лица чаще имели защитный генотип DQ B1*0602(3)/X, чем пациенты с СД1. Кроме того, у пациентов с СД2 HLA DR4 реже выявлялись кардиоваскулярные заболевания.

В исследовании UKPDS было установлено, что родители, бабушки и дедушки в семьях пациентов с СД1 чаще имели аутоиммунную форму заболевания, чем СД2. В ряде исследований были описаны семьи, где при наличии СД1 имелась высокая частота кардиоваскулярных заболеваний и у больных с СД1 выявлялась инсулинорезистентность и сердечно-сосудистая патология и т.д.

Из всего этого следует, что имеются доказательства генетического взаимодействия между СД1 и СД2, влияющего на фенотип.

Клиническими критериями диагностики LADA являются следующие: взрослый возраст начала СД (более 30 лет), наличие циркулирующих аутоантител к островкам β-клеток, которые отличают LADA от СД2, отсутствие потребности в инсулине в дебюте заболевания, которая отличает LADA от СД1.

Для клинической картины LADA характерны следующие признаки:

- частота кетоацидоза неизвестна (по-видимому очень низка);
- секреция инсулина – занимает промежуточное положение между СД1 и СД2;
- поздние осложнения – диабетическая ретинопатия и диабетическая нейропатия – встречаются так же часто, как при СД2 в дебюте заболевания;
- через 10 лет их частота не отличается от СД1;
- гликемический контроль сходен с СД2.

Основными диагностическими критериями являются:

- присутствие аутоантител к GAD и/или другим антигенам β-клетки;
- низкий базальный и стимулированный уровень С-пептида;
- присутствие HLA аллелей высокого риска СД1;
- сочетания диабета LADA с другими аутоиммунными заболеваниями.

Хронический аутоиммунный тиреоидит диагностируется у 4% больных с СД1 и у 25% больных с LADA. Целиакия (аутоиммунное поражение слизистой тонкого кишечника, выражающееся в непереносимости злаковых и наличием аутоантител к белку глиадину), выявляется у 10% пациентов с СД1 и у 19% с LADA. Высказывается предположение, что эта форма диабета может быть частью аутоиммунного эндокринного синдрома.

В диабетологической клинике ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий в течение ряда лет проводится изучение особенностей данной формы СД у взрослых. Целью нашей работы была оценка функционального состояния β-клеток и чувствительности периферических тканей к инсулину, изучение ассоциации генетических маркеров аутоиммунного поражения β-клеток и периферической инсулинорезистентности с LADA. Помимо этого мы изучали ассоциацию генов-кандидатов предрасположенности к СД1 с LADA: генов DRB1, DQA1, DQB1 локуса HLA II класса, гена CTLA-4 (IDDM12), локуса IDDM2, а также взаимосвязь полиморфизма гена IRS-1 и гена IRS-2 с инсулинорезистентностью при LADA.

Были обследованы больные с первоначальным диагнозом СД2. Первая группа – 93 больных (52 мужчины и 41 женщина) в возрасте от 30 до 64 лет (средний возраст 49,3±8,8 лет), с длительностью заболевания от 6 месяцев до 5 лет (в среднем 1,8±1,6 лет). Средний индекс массы тела (ИМТ) больных составил 28,1±4,8 кг/м^2, показатель гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) 8,9±2,3%.

Таблица 2

Частота выявления аутоантител у больных сахарным диабетом 2 типа с длительностью заболевания до 5 лет

Вид аутоантител	Количество больных	% от общего числа больных
Антитела к GAD	28	30,1
Антитела к ICA	10	10,7
Антитела к IAA	2	2,15
Комбинация GAD+ICA	2	2,15
Комбинация GAD+IAA	1	1,07
Всего больных с наличием антител	43	46,2
Всего больных с отсутствием антител	50	53,8
Итого	93	100

Все пациенты первой и второй группы имели в дебюте заболевания типичную клиническую картину СД2, а именно: возраст дебюта заболевания старше 30 лет, отсутствие состояния кетоацидоза в анамнезе и, как минимум, в течение 6 месяцев компенсация углеводного обмена достигалась диетой или приемом пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Больные были включены в исследование в связи с наличием у них одного или нескольких клинических признаков: возраст дебюта заболевания до 45 лет, потеря массы тела в дебюте заболевания более 5 кг (26,9% больных 1 группы); назначение инсулина в качестве постоянной терапии в течение первых 5 лет заболевания, отсутствие сахароснижающего эффекта при приеме производных сульфонилмочевины.

Вторая группа – группа контроля: 18 больных СД1 в возрасте от 30 до 66 лет (44,8±11,7 лет) с длительностью заболевания от 6 месяцев до 4 лет (1,2±1,1 лет); ИМТ – 24,1±3,5 кг/м^2, Hb_{A1c} – 9,6±2,2%. Больные данной группы имели состояние кетоацидоза в дебюте заболевания и получали инсулин по жизненным показаниям.

Исследование аутоантител к GAD, ICA и IAA было проведено 93 больным с первоначальным диагнозом СД2 с длительностью заболевания до 5 лет (1,8±1,6 лет). Результаты исследования представлены в таблице 2. Аутоантитела к антигенам β-клеток были выявлены у 43 пациентов (46,2%) и

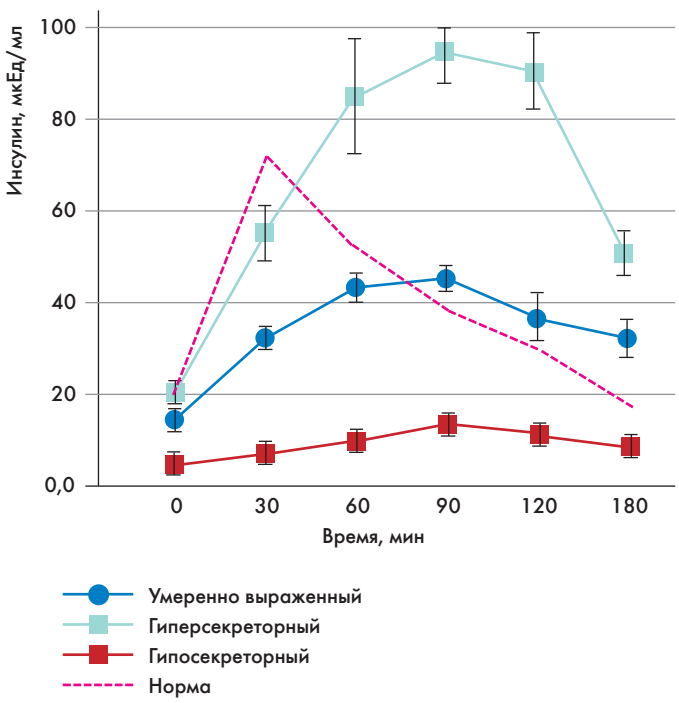


Рис. 1. Типы секреторного ответа у больных LADA в зависимости от показателей инсулина при ОГТТ (M±m)

Таблица 3

Функция β-клеток у больных LADA в зависимости от типа секреторного ответа				
Тип ответа	Количество больных		Функция β-клеток	
	n	%	Ins30/Glu30, U/mmol	Homa-F, %
1. Гиперсекреторный	6	23	6,8±2,3*	106,6±29*
2. Умеренно выраженный	8	30,7	3,95±1,5**	51,9±18,5**
3. Гипосекреторный	12	46	0,74±0,7	21,4±11,8

*критерий Ньюмена-Кейлса, p1–2< 0,05; **p2–3<0,05.

Таблица 4

Чувствительность тканей к инсулину у больных LADA в зависимости от типа секреторного ответа					
Тип ответа	Кол-во больных		Чувствительность к инсулину		
	Абс	%	Matsuda-индекс (ISI)	Glu0/Ins0, mg/U	Homa-IR
1. Гиперсекреторный	6	23	1,76±0,3*	7,0±1,6*	6,0±1,45
2.Умеренно выраженный	8	30,7	2,84±1,3**	13,8±5,5**	5,5±3,2**
3. Гипосекреторный	12	46	8,9±3,4	39,7±22,7	1,7±0,7

*критерий Ньюмена-Кейлса, p1–2 < 0,05; **p 2–3 < 0,05.

отсутствовали у 50 больных (53,8%) обследованной группы. Наиболее часто определялись антитела к GAD – у 33,3%, несколько реже к ICA – 12,85%. Комбинации антител встречались у 3,2% обследованных. Пациенты, имевшие любой тип аутоантител, были нами расценены как пациенты с LADA.

Функция β-клеток, периферическая чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы у больных LADA

Базальные показатели инсулина и С-пептида у больных LADA были достоверно ниже, чем при СД2 (инсулин: 9,95±7,2 и 16,5±10,6 мкЕд/л, p<0,05; С-пептид: 2,1±1,3 и 3,1±1,8 нг/мл p<0,05), но уровень С-пептида был выше, чем при СД 1 (2,1±1,3 и 0,87±0,7 нг/мл p<0,05). Общая функциональная активность β-клеток и инсулинорезистентность в группе больных LADA была достоверно ниже, чем при СД2 (Homa-F 46,9±41,3 и 72,6±39,9%, p<0,05, Homa-IR 3,8±2,8 и 7,65±5,4 баллов, p<0,05).

Результаты ОГТТ показали наличие гетерогенности инсулинового ответа у больных LADA с длительностью заболевания 1,8±1,6 лет (тест проведен 26 больным LADA). В зависимости от показателей инсулина в ходе теста у больных LADA было выделено 3 типа инсулинового ответа: гиперсекреторный, умеренно выраженный и гипосекреторный (различия между группами достоверны, критерий Ньюмена-Кейлса q1–2=4,45, q1–3=2,26, q2–3=7,72, во всех случаях p<0,05) (рис. 1)

Выделенные в зависимости от типа инсулинового ответа группы больных достоверно различались между собой по показателям функциональной активности β-клеток (табл. 3) и уровню инсулинорезистентности (табл. 4). 46% больных LADA имели гипосекреторный ответ при ОГТТ: Ins30/Glu30 составил 0,74±0,7 Ед/ммоль, Homa-F – 21,4±11,8%, отношение максимальной концентрации инсулина к исходной менее 2,8 при низких исходных значениях (4,6±0,6 мкЕд/мл).

23% обследованных больных имели гиперсекреторный тип инсулинового ответа и 30,7% – умеренно выраженный, при этом у больных обеих групп (50,7% обследованных) наблюдалась высокая степень периферической инсулинорезистентности (ISI 2,84±1,3 и 1,76±0,3 баллов). В группе больных с умеренно выраженным типом инсулинового ответа отмечалось снижение функции β-клеток (индексы Ins30/Glu30=3,95±1,5 Ед/ммоль и Homa-F 51,9±18,5%) и высокая степень инсулинорезистентности (ISI=2,84±1,3 балла, Homa-IR =5,5±3,2 баллов). Сочетание инсулинорезистентности и функциональной недостаточности β-клеток при наличии аутоантител к антигенам β-клеток указывает на одновременное присутствие у части больных LADA (у 30%) аутоиммунного поражения β-клеток с развитием дефицита инсулина и периферической инсулинорезистентности и описывается впервые.

Генетические особенности LADA

Исследование частоты встречаемости аллелей генов DR, DQA1, DQB1 было проведено у 26 больных LADA (табл. 5). Наиболее часто у больных LADA выявлялся аллель DRB1*04 и комбинация аллелей DRB1*04-DQA1*0301 – у 38,5% больных, что по данным литературы более чем в 2 раза превосходит частоту встречаемости в здоровой популяции (18%) и сравнимо с частотой выявления данного аллеля у взрослых людей больных СД1 (50%) (Hosszuealusi N., 2003). Однако в группе больных LADA общая частота встречаемости аллелей DRB1*04, DRB1*03 и генотипа DRB1*04/DRB1*03 составила 65,3%, что значительно меньше, чем у больных СД1 (90–95%) и соответствует таковой в общей популяции (65%) (Gudworth A.C., 1982). Также в группе больных LADA отмечена высокая частота встречаемости аллеля DQB1*0302 и комбинации аллелей DRB1*04-DQB1*0302 – у 30,7% больных. По данным литературы настоящая комбинация встречается в 14% случаев у здоровых людей и у 38% больных СД1 старше 34,0 лет (Hosszuealusi N., 2003). Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости аллеля DQB1*0602. Как и аллель повышенного риска DQB1*0302 защитный аллель DQB1*0602 встречался у 30,7% больных. Полученные нами данные о высокой частоте встречаемости данных аллелей у больных LADA соответствуют данным, полученным T. Tuomi и соавторами (1999, Botnia study) и отражают генетические особенности данного типа сахарного диабета.

Таблица 5

Частота встречаемости предрасполагающих к развитию сахарного диабета 1 типа аллелей и комбинаций аллелей у больных LADA			
Аллели высокой степени предрасположенности	Доля больных (%)	Аллели средней степени предрасположенности	Доля больных (%)
DRB1*04-DQB1*0302	30,7	DQA1*0501-DQB1*0201	23
DRB1*04-DQA1*0301	38,4	DRB1*17	23
DQA1*0301	42,3	DRB1*17-DQA1*0501	23
DQB1*0302	30,7	DRB1*17-DQB1*0201	23
		DRB1*04	38,5

Таблица 6

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера Gly1057Asp гена IRS2 в группах больных LADA и здоровых индивидов

маркер Gly1057Asp гена IRS 2	Больные LADA n=43	Группа контроля n=31	Значения критерия Фишера	OR	95% доверительный интервал
Gly	0,860	0,984	0,0068	0,22	0,07–0,68
Asp	0,139	0,016	0,0068	4,62	1,46–14,58
Gly/Gly	0,767	0,968	0,0156	0,21	0,058–0,76
Gly/Asp	0,186	0,032	0,0458	4,14	1,01–16,83
Asp/Asp	0,046	–	НД	–	–

Для анализа ассоциации локуса HLA II класса с LADA было также проведено изучение полиморфного микросателлитного маркера D6S2414, сцепленного с данным локусом, в группах больных LADA и здоровых доноров. Анализ аллелей в обследованных группах позволил выявить 5 аллелей, размером от 172 до 188 пар нуклеотид (п.н.), включающих от 8 до 12 повторов. Наблюдаемое распределение генотипов в контрольной группе подчинялось равновесию Харди-Вайнберга (χ^2=4,4909 при P=0,9720±0,0052, G-статистика=5,6991 при P=0,9720±0,0052). Получено достоверное различие в частоте встречаемости аллеля 172, причем частота встречаемости данного аллеля у больных LADA было достоверно ниже, чем в контрольной группе (точный критерий Фишера, p=0,00425; OR=0,13 (0,03-0,51)), что свидетельствует о предохраняющей роли данного аллеля в развитии LADA и указывает на ассоциацию маркера D6S2414 и окружающей его хромосомной области 6p21.31 (генов HLA II класса) с LADA в московской популяции.

Результаты исследования показали отсутствие ассоциации микросателлитного маркера Th01 с LADA. Поскольку данный микросателлитный маркер Th01 расположен рядом с геном инсулина, с локусом IDDM2 (11p15.5) (на расстоянии 382 тысяч пар нуклеотид от гена инсулина), может быть сделан вывод об отсутствии ассоциации данного локуса с развитием LADA, что соответствует данным зарубежных исследователей (Bennett S.T., 1995, Tuomi T., 1999).

Была получена достоверная ассоциация полиморфного маркера Ala17Thr гена CTLA-4 с LADA. Ген CTLA4 лежит в локусе IDDM12 и рассматривается, как один из генов-кандидатов, участвующих в развитии аутоиммунного сахарного диабета. В контрольной выборке отмечалось небольшое преобладание аллеля аланин (54,8%). Среди генотипов преобладали гетерозиготы – 54,86%. Распределение генотипов подчинялось равновесию Харди-Вайнберга (χ^2=0,1477 при P=0,8820±0,0102, G-статистика=0,1477 при P=1,0±0,000). Были выявлены достоверные различия в частоте встречаемости аллеля аланин (Ala) в группе больных LADA (39,5%) и в группе здоровых доноров (54,8%), а также аллеля треонин (Thr): 60,5% и 45,2% соответственно (точный критерий Фишера, p<0,05). Носители молекулярного варианта Т-клеточной эстеразы с остатком треонина в положении 17 (аллель Thr17) имеют повышенный риск развития LADA (OR=1,84 (0,95–3,54)), тогда как носители аллеля Ala17 имеют пониженный риск развития LADA в русской популяции г. Москвы (для Ala17 OR=0,54 (0,28–1,04)). Таким образом, результаты исследования генов-кандидатов предрасположенности к СД1 у больных LADA подтверждают аутоиммунную природу LADA диабета и указывают на его генетическую схожесть с СД1.

Результаты исследования показали наличие инсулинорезистентности у 50,7% больных LADA. Для изучения ассоциации генов-кандидатов инсулинорезистентности с LADA мы исследовали полиморфные маркеры: Gly1057Asp гена IRS-2 и Ala513Pro гена IRS-1. Выявлено отсутствие ассоциации полиморфного маркера Ala513Pro гена IRS-1 с LADA.

Получена достоверно значимая, выраженная ассоциация полиморфного маркера Gly1057Asp гена IRS-2 с LADA (табл. 6). Носительство аллеля аспарагин в кодоне 1057 и генотипа Gly/Asp ассоциировалось с повышенным риском развития LADA. Носители аллеля Asp в кодоне 1057 имели более низкую массу тела (отличие недостоверно), достоверно меньший показатель ОТ/ОБ, ниже уровень триглицеридов (p<0,05). Показатели функции β-клеток в этой группе также были несколько ниже (различия недостоверны). По степени инсулинорезистентности (Homa-IR) группы не отличались между собой.

В нашем исследовании наличие аллеля аспарагин ассоциировалось с ранними сроками развития инсулинопотребности у больных LADA: 8 из 10 больных, имеющих аллель аспарагин переведены на инсулин в течение первых 5 лет заболевания (80%), в то время как в группе больных с генотипом Gly/Gly только 13 из 33 (39,4%, точный критерий Фишера, p<0,05) больных были переведены на инсулин, причем в более поздние сроки от начала заболевания (3,1±1,9 и 5,1±4,1 лет соответственно, p>0,05)). Полученные данные не были описаны в литературе ранее. Вероятно, что наличие аллеля аспарагин в кодоне 1057 гена IRS2 играет определенную роль в возникновении ранней инсулинопотребности у больных LADA.

Неаутоиммунный кетонопривный тип 2 СД

В течение последних лет новая подгруппа СД была описана как неаутоиммунный кетонопривный СД 2. Пациенты были всегда афроамериканцы (Флэтбуш-диабет). Болезнь манифестировала с кетоацидоза и потребности в инсулине во время диагностики, затем следовал период длительной ремиссии с отменой инсулина. В группе преобладали мужчины, имевшие семейный анамнез СД, а родители всегда имели избыток массы тела и пожилой возраст. Аутоиммунные маркеры отсутствовали. Они имели HLA-генотипы менее высокого риска, чем при СД1. Высказывается предположение, что в основе патогенеза лежит вариант нарушения фактора транскрипции Pax4, что может вызывать развитие этой особой формы диабета.

Воспаление и цитокин-опосредованное повреждение β-клеток

Итак, можно считать бесспорным, что аутоиммунность не является достаточной причиной разрушения β-клеток. Вместе с комплексом последовательных содружественных действий цитокинов, начинается повреждение β-клетки. Процессы апоптоза также включаются и играют свою роль. Некоторые из этих явлений могут быть триггерами и вызывать воспаление и могут не быть специфичны для СД1.

Хотя как ухудшение секреции инсулина, так и ИР приводят к развитию СД2, прогрессирование недостаточности β-клеток отражает и прогрессирование самого СД2, приводя к необходимости назначения инсулина для достижения метаболического контроля. Токсические эффекты высокой концентрации глюкозы и/или СЖК (глюко- и липотоксичность), усугубляют эти повреждения. Вполне возможно, что эти вторичные механизмы повреждения общие как для 1, так и для 2 типа СД.

Таким образом можно заключить, что СД, развившийся в возрасте после 30 лет гетерогенен и не всегда в дебюте заболевания его можно правильно классифицировать. На рис. 2

представлено схематичное распределение типов диабета в зависимости от возраста дебюта заболевания. The twilinght zone – или «Сумеречная» зона это тот возрастной интервал, в который попадают разные типы диабета.

Таким образом, в эту зону попадают варианты заболевания:

- LADA
- MODY
- Неаутоиммунный СД2 со склонностью к кетозу
- СД1
- СД2

Нет никаких сомнений в том, что простое подразделение на СД1 и СД2 является сверхупрощенным. Генетическая предрасположенность к одной форме вызывает повышение предрасположенности к другой форме развития болезни. В пределах этой «Сумеречной» зоны между СД1 и 2 мы находим LADA, но также пациентов с будущим СД1 без соответствующих аутоиммунных маркеров [1].

Лечение LADA

Что выбрать для лечения LADA? К сожалению, существует всего несколько исследований по этому вопросу. В Японском исследовании сравнили эффект инсулина и производных сульфонилмочевины (СА) [8] на прогрессирование потребности в инсулине у 54 больных с выявленными аутоантителами к β-клетке (LADA). Ответ С-пептида на оральную глюкозу снизился при лечении СА и остался неизменным при назначении инсулина. Вместе с тем было отмечено прогрессирующее нарастание потребности в инсулине при лечении СА (30%) по сравнению с 8,3% при инсулинотерапии. Поскольку группы были небольшие, разница статистически была недостоверна. Достоверность наблюдалась только у лиц с высокими исходными титрами GAD. Для предотвращения прогрессирования инсулиновой недостаточности альтернативой в данном случае может быть терапия, основанная на вакцинации, например рекомбинантной глютаматдекарбоксилазной вакциной. Такие исследования начаты у больных с LADA.

Главная тактика лечения больных с LADA должна быть направлена на сохранение собственной секреции инсулина.

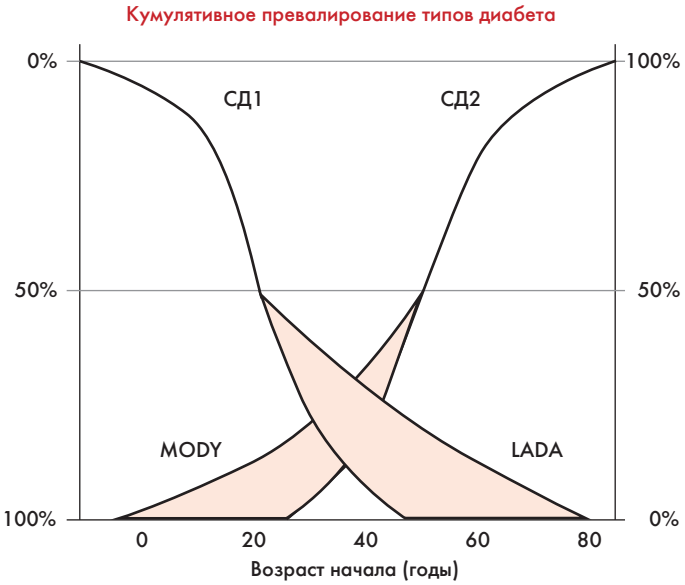


Рис. 2. «Сумеречная» зона между СД1 и 2 – The twilinght zone

Для этого необходимо своевременное назначение инсулинотерапии. Обсуждается вопрос о возможности использования препаратов периферического действия – бигуанидов и глитазонов, которые не вызывают истощения β-клеток, однако их эффективность пока не установлена. Назначение любых секретогенов противопоказано.

Выражаем искреннюю благодарность за помощь в выполнении наших исследований сотрудникам лаборатории генетики ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий (заведующий к.м.н. С.А. Прокофьев), лаборатории биохимии гормонов ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, (заведующий – к.м.н. Н.П. Ильин), лаборатории Института «ГосНИИ генетика» под руководством д.б.н, профессора В.В. Носикова и лаборатории ГНЦ «Институт Иммунологии» под руководством д.м.н., профессора Л.П. Алексеева.

Литература

1. Groop L, Lundgren V, Lyssenko V e.a. the Botnia Study Group: Gada positivity in relatives of type 2 diabetes or LADA. Diabetes 54:S. 2 P. 160. 2005.
2. T Tuomi: Type 1 and type 2 diabetes: what do they have in common? Diabetes 54: 40–45, 2005.
3. G Stenstrom, A Gotisater, E. Bakhtadze e.a. Latente autoimmune diabetes in adult: definition, prevalence, β-cell function, and treatment. Diabetes 54:68–72, 2005
4. Groop LC, Botazzo GF, Doniac D: Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. Diabetes 35:237–241, 1986
5. Sanjeevi C.B., Gambelughe G., Falorni A. et al. Genetics of latent autoimmune diabetes mellitus in adults. // Ann N Y Acad Sci. – 2002. – Vol. 958. – P. 107–111.
6. Ostrov D., Shi W., Schwartz J., Almo S., and Nathenson S. Structure of Murine CTLA-4 and Its Role in Modulating T Cell Responsiveness // Science. 2000, Vol. 290, P. 816–819.
7. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H e. a. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? . Diabetes 54: 62–67.
8. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K: Small dose of subcutaneous insulin as strategy for preventing slowly progressive β-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. Diabetes 45:622–626, 1996.