

Генетика сахарного диабета: история и современное состояние проблемы

Т.Л. Кураева

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

В Европе отдельные сообщения о семейных случаях сахарного диабета (СД) начали появляться с XII века. В конце XIX века Wegeli на основании анализа 136 случаев семейного сахарного диабета пришел к заключению, что это наследственное заболевание. В начале XX века, кроме наследственных факторов, обсуждается роль инфекции и токсических агентов в развитии диабета (Allen F.M., Mitchell J.W., 1920).

С развитием концепции Менделя в 20-е годы о гене как единице наследственности тип наследования СД стали объяснять, исходя из распределения больных и здоровых родственников в отдельных родословных. Поскольку СД является достаточно распространенным заболеванием, при анализе встречались родословные, демонстрирующие любой тип моногенного наследования. Наиболее популярной среди зарубежных ученых в то время была гипотеза аутосомно-рецессивного (Allan W., 1933, Hanhart E., 1939), а в России – аутосомно-доминантного наследования СД (С.Г. Левит, Л.Н. Песикова, 1934, М.А. Копелович, Г.М. Поволоцкая, 1936).

В течение длительного времени как в клинических, так и в генетических исследованиях сахарный диабет рассматривался как единая в нозологическом отношении патология. Лишь в 1950 г. Н. Harris первым указал на необходимость раздельного генетического анализа «взрослой» и «ювенильной» форм СД с целью выяснения его генетической гетерогенности.

При анализе 1000 родословных P.J. Cammidge (1934) обнаружил, что распределение больных в семьях пробандов, заболевших до 40 лет, чаще соответствует ожидаемому при рецессивном наследовании, а в семьях пробандов, заболевших после 40 лет, – доминантному. Причем уже тогда автор отметил, что в семьях с доминантным наследованием даже у молодых людей сахарный диабет имеет легкое течение и компенсируется только диетой. На основании полученных данных делается вывод, что сахарный диабет суть два заболевания: рецессивно наследуемая, тяжело протекающая «ювенильная» форма заболевания и доминантно наследуемая более легкая «взрослая» форма диабета.

Однако ни одна из моногенных гипотез, ни ее последующие модификации не могли объяснить наблюдаемую семейную частоту сахарного диабета. Никто из исследователей не наблюдал 100% пораженных потомков в браке двух больных сахарным диабетом, необходимых при аутосомно-доминантном наследовании. Не наблюдалось полной конкордантности монозиготных близнецов – в среднем она составляла, по объединенным данным, 46,3%

(Steinberg A.G., Wilder R.M., 1952). Несоответствие классическому менделевскому распределению СД в семьях больных пытались объяснить неполной пенетрантностью рецессивного или доминантного генов, причем уровни пенетрантности принимались довольно низкие – 10-50%.

В 60-70-е годы все больше исследователей приходят к мысли о многофакторной природе заболевания (Simpson N.E., 1964; Neel J.V. и соавт., 1965; Thompson G.S., 1965; Clark C.A., 1966, и др.). В 70-е годы выполнены первые крупные популяционно-генетические исследования. Результаты, полученные в Канаде N.E. Simpson методом анкетного опроса, показали соответствие семейного распределения «ювенильной» формы сахарного диабета аутосомно-рецессивной гипотезе с очень низкой пенетрантностью (около 25%), что не исключало мультифакториальной гипотезы наследования. D.S. Falconer (1967) на основании материалов, полученных в Канаде (1962) и в Бирмингеме (1965), были рассчитаны оценки наследуемости СД. Общая оценка наследуемости (без учета пола и возраста) составила около 35%. Наследуемость для сахарного диабета, возникшего в возрасте до 10 лет, составила 70-80%, а после 50 лет – 30-40%.

Оба автора высказали предположение, что формы сахарного диабета с ранним и поздним началом – генетически различные заболевания, хотя и имеют некоторое число общих генов.

В дальнейшем крупные семейные исследования двух типов сахарного диабета с учетом популяционных данных проводятся в Джослиновском диабетологическом центре США. Эти исследования внесли свой вклад в понимание патогенеза СД I и 2 типа.

Открытие антител к островковым клеткам (Botazzo G.F. и соавт.) и в дальнейшем других антигенспецифических аутоантител, таких как GADA IA2 и IAA, как маркеров заболевания открыло дорогу к определению генетической основы СД I типа 70-е годы характеризуются началом молекулярно-генетических исследований сахарного диабета. При сахарном диабете, как и при некоторых аутоиммунных заболеваниях, обнаружена ассоциация с определенными антигенами HLA-области, причем только у больных с инсулинзависимым диабетом. Эти данные указывали на аутоиммунную природу СД I типа и являлись косвенным свидетельством в пользу независимости наследования двух типов заболевания и подтверждением результатов популяционно-генетических исследований о генетической гетерогенности двух типов диабета.

В дальнейшем разрабатываются новые методы молекулярно-генетических исследований, позволившие проводить исследования аллельных вариантов различных генов, вначале HLA-области, а затем проводятся исследования по расшифровке аминокислотных последовательностей всего генома человека.

Отношение клиницистов к возможностям применения результатов молекулярно-генетических исследований в клинической практике претерпело ряд изменений — от первых увлечений к последующим разочарованиям в связи с низким абсолютным риском развития заболевания в популяции для носителей генетических маркеров. В последние два десятилетия, однако, молекулярно-генетические исследования заняли прочное место в комплексном обследовании при диагностике ранних стадий СД I типа, а обнаружение новых сильных генетических маркеров СД I типа не только в HLA-области, но и в некоторых других локусах, открывает большие перспективы на пути дальнейшего изучения патогенеза и прогнозирования заболевания. Делаются первые шаги по изучению генетических маркеров развития специфических осложнений сахарного диабета. Огромны достижения молекулярной генетики в изучении моногенных форм сахарного диабета, что нашло свое отражение в новой классификации сахарного диабета 1999 г.

Следует отметить, что в 50-70-е гг. отечественные исследования генетики сахарного диабета проводились на очень низком методическом уровне, который соответствовал зарубежным исследованиям примерно в 30-40-е гг. Научные разработки проводились в основном исследователями, не являвшимися специалистами в области генетики. Одной из причин этого была, вероятно, имевшая место политика государства, в середине 50-х годов объявившего генетику лженаукой. Из наиболее частых ошибок того времени были попытки сделать заключение о типе наследования СД по отдельным родословным, при анализе в родословных учитывались все формы диабета, не обсуждалась возможность генетической гетерогенности этого заболевания.

Первые анкетные исследования семей больных сахарным диабетом выполнены в 60-70 гг. в Ленинграде И.С. Либерман. Результатом проведенной работы явилась монография по генетике сахарного диабета Е.Ф. Давиденковой и И.С. Либерман, вышедшая в издательстве «Медицина» (Ленинград) в 1988 г. И хотя в силу ряда методических погрешностей в работе были сделаны не всегда корректные выводы о природе данного заболевания, эта книга была первой отечественной монографией, посвященной проблемам генетики сахарного диабета.

Однако, несмотря на политические трудности, сохранившаяся в стране сильная школа медицинских генетиков инициировала проведение высоко-

профессиональных исследований сахарного диабета. Первые значительные популяционно-генетические исследования, выполненные на высоком методическом уровне, проведены в начале 80-х гг. Институтом медицинской генетики (ИМГ) АМН СССР (А.С. Сергеев) при участии Института экспериментальной эндокринологии и химии гормонов (ИЭЭ и ХГ) АМН СССР. Были получены надежные эпидемиологические данные по заболеваемости и распространенности сахарного диабета в Москве в зависимости от возраста его манифестации. Собранный материал по более чем 2,5 тыс. родословных больных СД в возрасте от 0 до 75 лет позволил доказать наличие генетической гетерогенности сахарного диабета, возникшего в молодом и пожилом возрасте. Одновременно А.С.Сергеевым ведется разработка и совершенствование методов статистического анализа данных, получаемых при популяционно-генетических исследованиях. Крупные популяционно-генетические исследования, позволившие доказать генетическую, а следовательно, и нозологическую самостоятельность СД I и 2 типов, возникших в возрасте от 20 до 40 лет, проводятся в дальнейшем ИЭЭ и ХГ АМН СССР (А.Г. Мазовецкий, Т.Л. Кураева) в комплексе с ИМГ АМН СССР. Рассчитан коэффициент наследуемости для СД типа I в русской популяции, который составил 0,8, получены оценки кумулятивного риска развития диабета I типа в русской популяции, а также в семьях больных в зависимости от количества больных членов семей и возраста манифестации заболевания у пробанда.

В настоящее время коллективом сотрудников ЭНЦ РАМН под руководством академика И.И. Дедова совместно с Институтом иммунологии МЗ России (проф. Л.П. Алексеев), ГосНии «Генетика» (проф. В.В. Носиков) и Медико-генетическим центром РАМН (к.м.н. А.С. Сергеев) ведутся популяционные (в различных этнических группах) и семейные молекулярно-генетические исследования сахарного диабета и его осложнений.

В русской популяции были установлены предрасполагающие и протекторные в отношении СД типа I аллели HLA-генов и их комбинации, рассчитан абсолютный риск развития заболевания в популяции для носителей комбинаций из 4 предрасполагающих аллелей, получены оценки риска развития сахарного диабета для здоровых sibсов в зависимости от степени их HLA-идентичности с больным, разработаны алгоритм доклинической диагностики сахарного диабета (см. схему) и принципы медико-генетического консультирования в семьях больных сахарным диабетом (Т.Л. Кураева, 1998). Установлена зависимость между высоким генетическим риском развития сахарного диабета, определяемым HLA-локусом, и развитием инсулита (появлением антител к глютаматдекарбоксилазе, сни-

Алгоритм доклинической диагностики и профилактики СД 1 типа в семьях больных



жением секреции инсулина) у здоровых родственников, показана волнообразность течения аутоиммунного процесса на ранних доклинических стадиях заболевания, выделена группа высокого риска развития заболевания, с мониторингом ее иммунологических показателей (Е.В.Титович, 2000). Выделены предрасполагающие и протекторные HLA-DR и DQ-гаплотипы в русской популяции (табл. 1, 2). Начато изучение новых локусов предрасположенности к СД типа 1 в русской популяции: показано сцепление его с локусами IDDM8, IDDM9, IDDM10, IDDM12 (В.В. Носиков, Л.И. Зильберман, 2005). Проводится изучение генетических синдромов, ассоциированных с сахарным диабетом, в детском возрасте (В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева, О.В. Ремизов): DIDMOAD-синдрома, MODY, неонатального диабета, синдрома Прадера-Вилли и др., а также недавно начавшего регистрироваться у детей и подростков СД 2 типа.

Таким образом, многолетние исследования в области генетики сахарного диабета позволили ответить на многие вопросы о природе этого заболевания, включающего его различные нозологические формы. Сахарный диабет 1 и 2 типа — сложные

Таблица 1

Галотипы	Частота в контроле, %	Частота у больных СД 1, %	Относительный риск, RR
DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302	8,3	38,7	9,52
DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201	7,1	26	5,97

Таблица 2

Галотипы	Частота в контроле, %	Частота у больных СД 1, %	Относительный риск, RR
DRB1*11-DQA1*501-DQB1*301	14,5	2	0,29
DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602-8	9,7	1	0,29
DRB1*13-DQA1*103-DQB1*602-8	7,3	0,5	0,27
DRB1*13-DQA1*501-DQB1*301	4,2	0,5	0,31

гетерогенные многофакторные и полигенные заболевания, возникающие в результате генетико-средовых взаимодействий. Причем развитие СД типа 1 определяется неблагоприятной комбинацией нормальных генов, большинство из которых контролируют разные звенья аутоиммунного процесса. Развитие СД 2 типа определяет совокупность множества генов, контролирующих как синтез инсулина островковыми клетками, так и взаимодействие его с клетками-мишенями в периферических органах. Сахарный диабет типа 2 в своей основной форме определенно гетерогенный и определяется относительным вкладом дисфункции β -клеток в секрецию инсулина или инсулинорезистентностью. Очевидно, что вскоре удастся обнаружить гены СД типа 2, которые будут использоваться при подборе патогенетической терапии. Изучение молекулярной основы моногенных форм сахарного диабета может иметь большое значение в выделении всей совокупности генов, определяющих развитие сахарного диабета как синдрома нарушений углеводного обмена.

Литература

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М., 2002, 391 с.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Ремизов О.В., Петеркова В.А., Носиков В.В., Щербачева Л.Н. Генетика сахарного диабета у детей и подростков. Пособие для врачей. М., 2003, 71 с.
3. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Ремизов О.В., Титович Е.В. Генетические аспекты наследования и профилактики сахарного диабета у детей и подростков. Пособие для врачей. М., 2004, 56 с.
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Носиков В.В., Сергеев А.С. Медико-генетическое консультирование в семьях больных сахарным диабетом 1 типа. Методические рекомендации. М., 2000, 35 с.
5. Кураева Т.Л. Популяционно-генетические и иммуногенетические аспекты риска развития инсулинзависимого сахарного диабета. Дисс. докт. мед. наук. М., 1998, 208 с.
6. Титович Е.В. Секреция С-пептида, иммунологические и HLA-маркеры как предикторы доклинической стадии сахарного диабета у детей. Дисс. канд. мед. наук. М., 2000.
7. Ремизов О.В. Инсулинорезистентность у детей. Гормонально-метаболические аспекты патогенеза, профилактики и лечения сахарного диабета 2 типа. Дисс. докт. мед. наук., 2005.
8. Зильберман Л.И. Идентификация генетических маркеров, ассоциированных с предрасположенностью к сахарному диабету типа 1 в локусах IDDM8, IDDM9, IDDM10, IDDM12 и HLA. Дисс. канд. мед. наук. 2005.
9. Керими Н.Б. Генетика сахарного диабета с учетом возраста начала заболевания. Дисс. канд. мед. наук. М. 1982.