

Перспективы лечения и профилактики сахарного диабета 1 типа

О.М. Смирнова

Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет 1 типа (СД 1) развивается вследствие аутоиммунной деструкции β -клеток. Этот тип диабета, несмотря на острое начало, имеет длительный скрытый период. Принято выделять 6 стадий в развитии заболевания.

1-я стадия генетической предрасположенности характеризуется наличием или отсутствием генов ассоциированных с СД 1. Наиболее хорошо изучены 2 подтипа заболевания - IDDM1 (HLA) и IDDM2 (INS) [6].

2-я стадия характеризуется воздействием различных факторов внешней среды, которые могут инициировать начало аутоиммунных процессов, приводя к развитию инсулита. Такими триггерами могут являться инфекционные и неинфекционные факторы [2]. Инфекционные - энтеровирусы, ретровирусы, врожденная краснуха, паразиты, бактерии, грибки; неинфекционные - диетические составляющие: глютен, соя, другие растения, коровье молоко, инсулин, глюкоза, ненасыщенные жиры, антиоксиданты, чай, кофе.

Играют роль триггеров также тяжелые металлы, нитриты/нитраты; токсины β -клеток (лекарства); психосоциальные факторы (стресс); ультрафиолетовая радиация, температура/сезонность.

На 2-й стадии заболевания в крови могут обнаруживаться специфические аутоантитела к различным структурам β -клеток, что указывает на развитие активного аутоиммунного процесса. Могут быть обнаружены аутоантитела к инсулину (IAA), цитоплазме островковых клеток (ICA), глютаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе островковых клеток (IA2 и IA2 β).

В 3-й стадии отмечается нарушение функции β -клеток и, как результат уменьшения их массы, утрата 1-й фазы секреции инсулина, что может быть диагностировано при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста.

4-я стадия СД 1 характеризуется нарушением толерантности к глюкозе, но клинические признаки диабета еще отсутствуют. При проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) выявляется повышение уровня глюкозы натощак и/или через 2 ч после ОГТТ.

На 5-й стадии отмечается манифестация заболевания, поскольку к этому моменту основная масса β -клеток (более 80%) погибает. Остаточная невысокая секреция С-пептида сохраняется многие последующие годы и является важнейшим фактором поддержания метаболического гомеостаза. Клинические проявления болезни отражают степень инсулиновой недостаточности.

Начало 6-й стадии характеризуется полной утратой функции β -клеток. Не определяется даже базальный уровень С-пептида. Титры антител могут снижаться и исчезать. В этой стадии обычно ухудшается контроль диабета [6, 8] (рис. 1).



Рис. 1. Стадии развития сахарного диабета 1 типа.

Высказывается предположение, что гибель β -клеток может происходить при СД под действием разных патологических процессов. Один из них - деструкция или некроз β -клеток в ходе аутоиммунного процесса. Эта модель патогенеза была предложена J. Nerup и названа "Копенгагенской моделью". Согласно этой концепции, под действием факторов внешней среды в β -клетках организма, имеющего наследственную предрасположенность к СД, происходит усиление свободно-радикального окисления, сопровождающееся освобождением высокотоксичных свободных радикалов в избыточных количествах. Свободные радикалы кислорода, ок-

сида азота, гидроксильные радикалы вызывают поражение белков β -клеток или их “денатурацию”. В результате β -клетки гибнут, а их измененные белки становятся аутоантигенами. Они поглощаются макрофагами (М); затем происходит запуск всей иммунной системы с активацией Т-лимфоцитов (Тх), В-лимфоцитов, натуральных киллерных клеток (НК), освобождением новых количеств интерлейкина 1 (ИЛ-1), γ -интерферона (γ ИФ), фактора некроза опухолей (ФНО). Это приводит к повреждению новых β -клеток и т.д. Автор отмечает, что природной особенностью β -клеток является уязвимость к действию свободных радикалов и слабость антиоксидантной ферментной защиты (рис. 2).

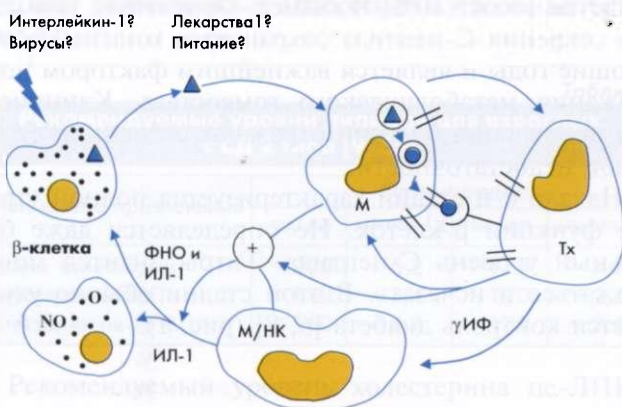


Рис. 2. Схема патогенеза СД 1 типа.

Вторым возможным механизмом повреждения и разрушения β -клеток является усиление апоптоза с участием цитокинов (ИЛ-1, ФНО, γ ИФ), которые секретируются в островках активированными Т-лимфоцитами (рис 3).



Рис. 3. Механизмы выживания и гибели β -клеток.

C. Giordano, A. Galluzzo. 1997

Апоптоз - это процесс генетически запрограммированной гибели клеток, служащий для поддержания гомеостаза в клеточных системах и обеспечивающий функционирование определенной

массы клеток. Этот механизм присутствует во всех тканях. Если процессы некроза ткани вызываются действием ишемии или физическими, химическими или другими факторами, то процессы апоптоза регулируются генами.

Роль апоптоза в патогенезе СД 1 изучается. Предложено несколько концепций, одна из которых представлена на рис. 4. Возможны различные пути, которые через атаку иммунной системы против β -клеток приводят либо к гибели через некроз, либо к апоптозу. Активация иммунной системы (Т-хелперов, Т-супрессоров и М) приводит к продукции цитокинов и экспрессии генов, активирующих Fas-систему.

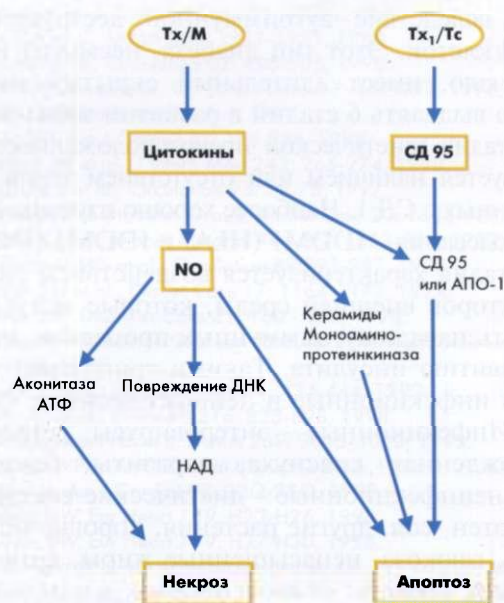


Рис. 4. Возможные патогенетические пути аутоиммунной деструкции β -клеток.

Fas является поверхностным рецептором с молекулярным весом 45 kDa, относящимся к ФНО или рецептору семейства факторов роста нервов, который связывается Fas лигандом, обеспечивает передачу сигнала для программы апоптоза. Важная роль при этом уделяется продукции NO и активации NO-синтазы. В первом случае NO-радикал инактивирует аконитазу цикла Кребса путем нитрозилирования Fe-S групп. Посредством этого предотвращается окисление глюкозы и продукция АТФ. Это приводит к гибели клетки через некроз. Кроме того, возможно повреждение NO молекулы ДНК., что приводит к повышению активности поли(АДФ)рибозополимеразы, обеднению клетки АДФ и в конечном итоге - гибели β -клеток через некроз.

Продукция NO может быть важным сигналом и для апоптоза β -клеток. Возможна активация апоптоза и через другие пути, как показано на рис. 4. В настоящее время представленные концепции изучаются и уточняются. В основном эти исследования выполняются в культурах β -клеток. Получить подобные данные *in vivo* очень трудно, но, несмотря на это, изучение апоптоза на экспериментальных моделях (NOD мыши) продолжается. Дальнейшее исследова-

ние патогенетических механизмов развития СД 1 приведет к разработке новых перспективных направлений в лечении и профилактике заболевания [5].

В настоящее время лечение СД 1 включает инсулинотерапию, самоконтроль, соблюдение диеты и обучение. Доказано, что главным способом профилактики развития и прогрессирования хронических осложнений диабета является поддержание оптимального метаболического контроля. Оптимальные результаты могут быть достигнуты при проведении интенсифицированной или функциональной инсулинотерапии, которая позволяет имитировать секрецию инсулина у здорового человека. Наиболее перспективными в плане проведения интенсифицированной инсулинотерапии являются новые препараты инсулина - аналоги инсулина.

Специально синтезированные полипептиды, имеющие биологическую активность инсулина, обладают рядом других заданных свойств. Получены аналоги инсулина, которые действуют быстрее природного инсулина. Получены препараты действующие значительно медленнее известных пролонгированных препаратов. Благодаря развитию и совершенствованию методов генной инженерии получены аналоги инсулина, практически не обладающие антигенной активностью, даже в сравнении с препаратами человеческого инсулина. Вместе с тем, большую проблему представляет тот факт, что некоторые аналоги инсулина обладают выраженным митогенным действием (Asp(B10). Получены аналоги инсулина, не обладающие митогенной активностью (Asp (B9), Glu(B27). Работы в данном направлении продолжаются [3, 10].

Имеются перспективы в разработке и совершенствовании средств для введения инсулина - инсулиновых помп или микродозаторов инсулина с обратной связью, а также изучение возможностей и разработка методик подсадки β -клеток и пересадки поджелудочной железы.

Одним из перспективных направлений в лечении СД считается генная терапия.

В некоторых исследовательских центрах изучаются гены-кандидаты и мишени для подобной терапии, которые могли бы помочь предотвратить аутоиммунное разрушение островков, индуцировать регенерацию β -клеток или восстановить секрецию инсулина путем изменения свойств и трансплантации собственных "не β -клеток". Рассматриваются различные пути в данном направлении. Одним из них является экспрессия анти-апоптозных генов, что приведет к повышению устойчивости β -клеток к токсическому действию цитокинов. Возможно воздействие на антиоксидантную систему β -клеток. Уже доказано, что гиперэкспрессия активности супероксиддисмутазы (SOD) β -клеток у трансгенных мышей делает ее устойчивой к воздействию оксидативного стресса, развивающегося под действием аллоксана или стрептозотоцина. В самых последних исследованиях показано, что гиперэкспрессия гена Mn супероксиддисмутазы (MnSOD) вызывает снижение активности индуцированной ИЛ-1 β NO-синтазы и концентрации NO, предотвращая гибель β -клеток под действием цитокинов.

Приводятся различные варианты воздействия на пул Т-лимфоцитов, что может приводить к преобладанию супрессорных фенотипов. Примером этого является ИЛ-4; трансгенная экспрессия этого цитокина в β -клетках NOD-мышей предотвращает аутоиммунный диабет.

Другое направление генной терапии - воздействие на гены, ответственные за регенерацию β -клеток. Перспективы этого направления зависят от выявления факторов, индуцирующих неогенез β -клеток и их репликацию, а также от развития методов защиты вновь образованных островковых клеток от аутоиммунного поражения. В последние годы отмечался существенный прогресс в выявлении генов и факторов, участвующих в онтогенезе и дифференциации β -клеток. Получены убедительные доказательства, что островковые клетки развиваются из эпителиальных клеток протоков поджелудочной железы. Этот процесс не ограничивается эмбриональным периодом.

Согласно экспериментальным данным во взрослой поджелудочной железе происходит формирование островковых клеток из клеток протоков при различных состояниях (частичная панкреатэктомия, перевязка протока, трансгенная экспрессия γ -ИФ).

Некоторые ростовые факторы обладают митогенным действием на клетки протоков. К ним относятся эндотелиальный васкулярный фактор роста (VEFG), островковый протеин, ассоциированный с неогенезом (INGAP), фактор роста гепатоцитов (γ -ИФ) и др.

Выявление факторов, которые способствуют дифференциации клеток протоков в клетки островков, может открыть путь для воздействия на регенерацию островков. Помимо этого, возможно их использование для воздействия на клетки протоков для получения островковых клеток для последующей трансплантации. Ряд ростовых факторов ограничивают репликацию β -клеток в неонатальном периоде (лактогенные гормоны, инсулиноподобные факторы роста, эпидермальные ростовые факторы). Необходимо учитывать, что различные ростовые факторы в разных условиях могут влиять не только на клетки поджелудочной железы, но и на другие ткани. Имеется опасность бесконтрольной пролиферации β -клеток.

Наиболее очевидным кандидатом для генной терапии диабета является ген инсулина. Технология эктопированной продукции инсулина и секреции аутологичными "не β -клетками" позволит избежать иммунной деструкции и обеспечить устойчивое снабжение инсулином. Получены экспериментальные данные о возможности использовать для этой цели различные линии клеток гипофиза, печени, экзокринной части поджелудочной железы, слюнных желез. Но даже в случае успеха подобных технологий останется вопрос о регуляции секреции инсулина.

И, наконец, важным направлением генной терапии остается трансплантация β -клеток и всей поджелудочной железы. Работы в данных направлениях продолжаются.

Таким образом в последние годы значительно расширились наши представления о патогенетических механизмах развития СД I, онтогенезе и дифференциации островков, продукции и секреции инсулина. И хотя многое еще предстоит сделать, наметились реальные перспективы лечения заболевания [1].

Важным является вопрос о необходимости, целесообразности и возможности профилактики. Не касаясь стоимости скрининга, этических проблем профилактики, необходимо напомнить, что в настоящее время проводится ряд многоцентровых плацебо-контролируемых исследований по изучению возможности профилактики СД I. Возвращаясь к сказанному о стадиях развития, считаем, что возможна самая ранняя диагностика заболевания. Некоторые авторы полагают, что в настоящее время нецелесообразно проводить скрининг на выявление СД I типа, поскольку нет эффективных средств профилактики заболевания.

В настоящее время стало доступным изучение HLA-антигенов (DR 3 и 4, DQ), которые высоко ассоциированы с СД I. Поэтому в группах высокого риска в самом раннем возрасте можно выявить генетические маркеры заболевания. На более поздних этапах - в стадии аутоиммунных нарушений - можно обнаружить иммунологические маркеры - аутоантитела к различным структурам β -клетки (IAA, ICA, GAD). Перед клинической манифестацией заболевания появляются метаболические маркеры - повышение уровня гликогемоглобина и исчезновение первой фазы секреции инсулина при внутривенном глюкозотолерантном тесте. Таким образом, возможно выявление лиц с самым высоким риском развития заболевания [8].

Первичная профилактика СД I подразумевает возможность медикаментозного воздействия у лиц с генетической предрасположенностью до периода развития аутоиммунных нарушений (появление аутоантител). Цель вторичной профилактики состоит в раннем выявлении заболевания для проведения лечебных мероприятий у лиц с генетическими, иммунологическими и метаболическими маркерами. Третичная профилактика проводится после манифестации заболевания и имеет целью поддержать остаточную секрецию инсулина для предотвращения развития поздних осложнений диабета.

В качестве мер для первичной профилактики СД I у генетически предрасположенных лиц могут быть рассмотрены превентивные меры, снижающие действие провоцирующих факторов: например, борьба с инфекциями, в том числе и с помощью специфической иммунизации, вскармливание детей до года

грудным молоком и т.д. При выявлении иммунологических маркеров может быть начата вторичная профилактика заболевания. Проведены пилотные исследования по применению в группах высокого риска (родственники I степени родства) парентерального инсулина и никотинамида, показана эффективность этих препаратов в дебюте заболевания.

В настоящее время проводятся 3 многоцентровых контролируемых исследования по оценке эффективности этих препаратов в группах высокого риска: DPT 1 (Diabetes Prevention Trial - Type 1 Diabetes), DENIS (Deutsche Nicotinamide-Interventionsstudie), ENDIT (European-Canadian Nicotinamide Diabetes Interventional Trial). Исследования будут завершены в 2000 - 2002 гг. Доказана бесспорная клиническая эффективность применения высоких доз никотинамида для предотвращения деструкции β -клеток в дебюте СД I. Механизмы этой защиты реализуются путем ингибирования патологической активности поли-АДФ-рибозополимеразы, связывания свободных радикалов, ингибирования цитокин-опосредованной продукции NO радикала. При назначении препарата на самых ранних этапах развития манифестного сахарного диабета I типа отмечается более частое развитие клинической ремиссии заболевания, более благоприятное его течение. Возможность применения никотинамида в группах высокого риска будет установлена после завершения проекта ENDIT.

Вторым препаратом, рекомендуемым для вторичной профилактики, является инсулин. Экзогенный инсулин снижает секрецию эндогенного инсулина, а процессу аутоиммунной деструкции наиболее подвержены активно работающие β -клетки. С другой стороны, инсулин блокирует процессы апоптоза β -клеток. Этими механизмами можно объяснить протекторное действие инсулина. Для профилактических целей используют как инъекционные, так и пероральные формы инсулина. По окончании проекта DPT 1 будет сделан окончательный вывод о перспективах профилактики СД I с помощью инсулина [4, 7, 9].

Таковы ближайшие и отдаленные перспективы лечения и профилактики СД I.

Литература

1. S. Efrat // Diabetologia. - 1998. - N12. - Vol. 41. - P. 1401 - 1410.
2. H. Kolb // Exp. Clin. Endocr. Diabetes. - 1999. - 107. - Suppl.2. - P. S13.
3. W. Kramer // Ibid. - S52
4. A. De Leiva // Diab. Nutr. Metab. - 1996. - N9. - P. 315-318
5. D. Mauricio and T. Mandrup-Poulsen // Diabetes. - Vol. 47. - Oct. 1998. - 1537
6. Y. S. Park and G.S. Eisenbarth // Topical Endocrinology. - N10. - 1998. - P.2-5.
7. P. Pozzilli // Diab. Nutr. Metab. - 1996. - N9. - P.306-309.
8. J.S. Skyler // Topical Endocrinology. - 1998. - N10. - P. 6-9.
9. D.K. Seidel, A. - G. Ziegler // Diab. Nutr. Metab. - 1996. - N9. - P. 310-314.
10. W. Waldhausl // Exp. Clin. Endocr. Diabetes. - 1999. - N107. - Suppl 2. - S44.