

Генетические и иммунологические особенности сахарного диабета у взрослых

О.Е. Соловьева, О.М. Смирнова

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

Сахарный диабет (СД), развивающийся у взрослых, представляет гетерогенную группу нарушений углеводного обмена. У большинства больных развивается типичная клиническая картина СД 2 типа. Однако, благодаря современным исследованиям, становится очевидным, что СД 1 типа встречается значительно чаще, чем считалось раньше, и составляет около 20% от общего количества заболевших в возрасте старше 35 лет.

В зависимости от выраженности аутоиммунного процесса и скорости разрушения β -клеток СД 1 типа может быть представлен разными клиническими формами. Помимо классической картины диабета 1 типа с острым началом и кетоацидозом, который характерен для детского возраста, у взрослых пациентов возможно медленное развитие абсолютной инсулиновой недостаточности, когда остаточная секреция инсулина сохраняется в течение длительного периода. Этот подтип сахарного диабета назван Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)-позднее аутоиммунное начало СД у взрослых.

Указания на то, что медленно прогрессирующий СД взрослых может иметь аутоиммунный генез, появились в начале 80-х годов, когда впервые цитоплазматические аутоантитела к β -клеткам-ICA, считающиеся маркером "ювенильного" диабета 1 типа, были выявлены у пациентов с СД 2 типа. В 1986 г. L. Groop [1] сообщил о высокой частоте встречаемости ICA у пациентов с "латентным" 1 типом СД в Финляндии. Согласно данным L. Groop (1998), в странах Европы LADA составляет около 10% от общего числа больных (рисунок).

Клиническая картина заболевания у больных LADA типична для СД 2 типа, и в течение 1-4 лет компенсация углеводного обмена достигается с помощью диеты и/или пероральных сахароснижающих препаратов. Затем развивается инсулинозависимость. У этих больных часто выявляются генетические и иммунологические маркеры, характерные для сахарного диабета 1 типа. По мнению

P. Zimmet [5], для LADA характерны следующие признаки: возраст дебюта обычно старше 35 лет; клиническая картина ИНЗСД без ожирения; вначале — удовлетворительный метаболический контроль диетой или пероральными сахароснижающими препаратами; развитие инсулинозависимости через 1-3 года; наличие маркеров ИЗСД (низкий уровень С-пептида; аутоантитела к β -клеткам ICA и/или GAD).

Нами обследовано 37 больных с впервые выявленным СД в возрасте от 30 до 55 лет. Помимо общеклинического обследования, определяли ICA, антитела к инсулину (IAA), антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD). Выполнено HLA-типирование генов DR B1, DQ A1, DQ B1.

Определение ICA проводилось методом прямой и непрямой иммунофлюоресценции на криосрезе:



Таблица 1

Характеристика некоторых показателей больных с впервые выявленными СД
(M±m)

Число больных СД	Длительность заболевания, мес.	ИМТ, кг/м ²	Кетоз, %	Hb A1c, %	Гликемия натощак, ммоль/л	Частота выявления АТ, %		
						ICA	IAA	GAD
Мужчины – 26 Женщины – 11	18,8±15,9	26,9±5,9	48,6	9,6±1,5	12,5±4,1	60,7	73,6	17,4

человеческой поджелудочной железы, IAA при помощи RIA на базе ГНЦ “Институт иммунологии” МЗ РФ.

HLA- типирование проводилось там же методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции.

Характеристика некоторых показателей больных представлена в табл.1. Группа была однородна по возрасту, длительности и клинической картине заболевания. Данные иммунологического и генетического обследования указывают на гетерогенность СД, развивающегося у взрослых. Учитывая наличие маркеров аутоиммунной деструкции β-клеток (ICA, IAA и/или GAD), диагноз LADA поставлен 28 больным (75,7 %).

По данным литературы [3], частота обнаружения аутоантител у больных с “классическим” СД I типа составляет: ICA - 60-90%, IAA - 16-69%, GAD - 22-81%. В последние годы доказано, что GAD являются наиболее информативными маркерами для больных LADA [4].

По нашим данным, лишь у 25% больных LADA были выявлены антитела к GAD по сравнению с 70% ICA. Это подтверждает необходимость определения всех трех маркеров для достижения более высокого уровня информативности. Несмотря на то, что ассоциация с HLA-генами при ИЗСД чаще выявляется у молодых пациентов [2], интересными представляются данные о частоте выявления антител в зависимости от HLA-гаплотипа. Достоверно чаще аутоантитела выявлялись у больных при наличии DR/3: ICA у 70%; IAA - у 35,3%; антитела к GAD - у 25%. Лишь у 2% пациентов, заболевших в детском возрасте, обнаруживается отсутствие HLA-DR3/4-генотипа [2]. У 5 из 28 больных (17,8 %) LADA выявлено отсутствие HLA-DR 3/4.

Таблица 2

Частота выявления HLA гаплотипов у больных LADA (%)

Гаплотип высокого риска 1 типа	DRB1	DQA1	DQB1	%
	03 04	0501 0301	0201 0302	25 12,5
Гаплотип протективный	15 11	0102 0501	0602 0301	1,8 3,6

“Классические” гаплотипы, характерные для ИЗСД, были выявлены у 37,5 % больных (табл.2). У 6% пациентов выявлены гаплотипы, считающиеся протективными. Пациенты, имеющие протективный гаплотип в сочетании с отсутствием аутоантител, могут быть отнесены к подгруппе идиопатического ИЗСД.

Данные о частоте выявления отдельных аллелей у больных с поздним аутоиммунным началом ИЗСД представлены в табл. 3.

Таким образом, при развитии СД после 30 лет, по нашим наблюдениям, СД 2 типа диагностирован в 24,3%, а аутоиммунный тип СД – в 75,7% случаев. Данные генотипирования показали, что при LADA чаще выявляется гаплотип DR B1 03 DQ A1 0501 DQ B10201 (25% случаев). Диагноз позднего аутоиммунного начала СД был подтвержден наличием аутоантител к различным структурам β-клеток. Полученные данные обосновывают необходимость иммуногенетического обследования пациентов с СД, развившимся после 30 лет, поскольку своевременное диагностирование аутоиммунного диабета и своевременное назначение инсулинотерапии будет влиять на развитие поздних осложнений СД.

Таблица 3

	DRB1	%	DQA1	%	DQB1	%
HLA – аллели высокого риска	03	30,4	0501	37,5	0201	37,5
	04	21,4	0301	21,4	0302	12,5
HLA – аллели и протекторные	15	3,6	0102	7,1	0602	17,8
	11	7,1	0501	37,5	0301	14,3

Выводы

1. Определена гетерогенность сахарного диабета, развивающегося у взрослых пациентов: СД 2 типа диагностирован в 24,3% случаев, LADA - в 75,7%
2. При LADA ICA выявлены у 70% больных, IAA - у 35,5%, антитела к GAD- у 25%.
3. Аутоантитела к β -клеткам выявлялись чаще у больных с DR B1-03.
4. Для больных с поздним аутоиммунным началом ИЗСД характерно не наличие "классических" гаплотипов высокого риска развития СД 1 типа, а отдельных аллелей; DQ A1 0501/0301 встречались у 58,9 % пациентов, DQ B1 0201/0302- у 50%. Нали-

чие отдельных аллелей может объяснять медле прогрессирующее заболевание и развитие с зрелом возрасте.

Литература

1. Groop L.C., Bottazzo G.F., Doniach G.//Diabetes.1986.,Vol. 35,P. 241.
2. Leslie R.D.G.//Diabetologia, Nutrition & Metabolism.1996., Vol. 9 6.,P. 319-324.
3. Roll U., Ziegler A.-G.//Exp Clin Endocrinol Diabetes.-1997. Vol. 1 P.1-14.
4. Seissler J. Et al.//Diabetologia.1998., Vol. 41., P.891-897.
5. Zimmet P.//Classifying Diabetes Mellitus.1996.,P.7-10.