

С.А. ШТАНДЕЛЬ, Т.М. ТИХОНОВА

Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний,

Харьков

E-mail: shtandel@mail.ru

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ НАСЛЕДОВАНИЯ ЛАТЕНТНОГО АУТОИММУННОГО ДИАБЕТА ВЗРОСЛЫХ (LADA)



На материале, включающем клинико-генеалогические данные о 51 больном LADA, 400 больных инсулинозависимым сахарным диабетом (СД 1 типа), 504 – с инсулинонезависимым сахарным диабетом (СД 2 типа) и их родственников I степени родства, проведено исследование генетической детерминации LADA. Тестирование модели Ch. Smith'a выявило генетическую самостоятельность LADA и СД 1 и 2 типа. Исследование генетической гетерогенности в соответствии с моделями Ch. Smith'a показало, что LADA имеет примерно одинаковое количество общих генов с СД 1 и 2 типа, что и определяет клиническое течение этой формы диабета. Наследование LADA описывается параметрами полигенной пороговой модели, в рамках которой на долю генетических факторов в формировании заболевания приходится 60,4 %.

© С.А. ШТАНДЕЛЬ, Т.М. ТИХОНОВА, 2008

Введение. В настоящее время гетерогенность сахарного диабета (СД) является общепризнанным неоспоримым фактом. Многочисленные работы по изучению латентного аутоиммунного диабета взрослых (Latent autoimmune diabetes of the adults – LADA) явились основанием для выделения в классификации 1999 г. указанной формы заболевания как подтипа СД 1 типа [1]. Между тем даже после принятия последней классификации нет однозначной точки зрения не только в отношении распространенности, клинических особенностей течения, иммунологических и генетических маркеров LADA, но и в отношении самого названия и места упомянутой формы в систематике СД. Исходя из предположения, что в основе развития СД 1 типа и LADA лежат различные патогенетические процессы, общими для которых являются аутоиммунные нарушения, а клиническая манифестация LADA протекает аналогично СД 2 типу, предлагалось введение термина СД 1,5 типа [2–4]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространенность LADA составляет 2–12 % всех случаев СД [5, 6]. Манифестация заболевания наблюдается преимущественно в возрасте от 25 до 50 лет. Медленно прогрессирующее развитие заболевания, достижение компенсации на первых порах диетой и пероральными сахароснижающими препаратами, торпидная по сравнению с классическим СД 1 типа деструкция β -клеток и определяет сходство LADA с манифестацией СД 2 типа [7, 8]. По мере развития патологического процесса (в среднем от 6 мес до 6 лет после диагностирования заболевания) на фоне проводимой сахароснижающей сульфаниламидотерапии ухудшаются показатели гликемического контроля и возникает необходимость в переводе больных на инсулин [4, 7, 8]. Доказано, что генетическая предрасположенность к СД 1 типа связана с определенными генами системы HLA, тогда как при СД 2 типа этой связи не обнаружено. Определенные ассоциации с этими антигенами найдены и для LADA. Результаты UKPDS выявили ассоциацию между LADA и присутствием предрасполагающих к развитию СД 1 типа HLA-антигенов типа DRB1*03/ DRB1* 04-DQB1*0302 [9]. Ряд авторов на основании обследования пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа и наличием аутоантител к GAD пришли к заключению, что эта форма СД имеет аутоиммунную природу, но от-

личается от СД 1 типа по инсулинозависимости и распределению предрасполагающих к СД аллелей [10]. Таким образом, к настоящему моменту вопрос о генетической детерминации этой формы СД открыт.

Целью настоящего исследования было изучить особенности наследования LADA.

Материалы и методы. Сбор генеалогического материала проводился методом единичной регистрации согласно требованиям Комитета экспертов ВОЗ [11]. Были обследованы 51 больной LADA, 400 пробандов с СД 1 типа, 504 индивида с СД 2 типа, находившихся на лечении в клинике ИПЭП, и их родственники I степени родства.

Распространенность изученных заболеваний в г. Харькове рассчитана по данным историй болезни, имеющихся в районных поликлиниках, а также сведений об общей численности населения области [12]. Исследование генетической гетерогенности заболевания проводилось путем тестирования модели Ch. Smith'a [13]. Параметры наследования LADA в рамках пороговой модели D. Falconer'a были изучены согласно [14].

Результаты исследований и их обсуждение.

Исходные данные, послужившие основой для генетического анализа, представлены в табл. 1. Полученные данные свидетельствуют о значительном преобладании частоты родителей, пораженных СД 1, 2 типа и LADA, по сравнению с их популяционными частотами.

Исходя из того, что генетическая детерминация СД 1 и 2 типа описывается параметрами модели D. Falconer'a [15, 16], для изучения взаимосвязи между подверженностями к LADA, СД 1 и 2 типа была протестирована модель генетической гетерогенности Ch. Smith'a (табл. 2). Эта модель применяется для выяснения гене-

тической гетерогенности клинических форм исследуемого заболевания в случае, если показано его полигенное наследование, параметры которого описывает пороговая модель D. Falconer'a. Результатом тестирования этой модели является получение на основе прямых и перекрестных коэффициентов корреляции в парах «пробанд – родитель» коэффициента «генетического родства» r_G , величина которого показывает долю общих генов, участвующих в системах генетического контроля изучаемых заболеваний [13]. При значениях r_G , стремящихся к единице, заболевание считается генетически однородным (практически все гены общие), при низких значениях r_G (менее 0,70) исследуемые заболевания считаются генетически самостоятельными, хотя и имеющими определенную долю общих генов. Поэтому данные о существенной роли генетических факторов, наличии нелинейных генетических эффектов в детерминации СД, полученных в предыдущих исследованиях [15, 16], недостаточно для понимания структуры подверженности к LADA, если не исключена возможность существования различных с генетической

Таблица 1
Частота СД среди родителей пробандов и в популяции, %

Форма СД у пробанда	Форма СД у родителей			Распространенность в популяции
	LADA	СД 1 типа	СД 2 типа	
LADA	0,98 ± 0,98	1,96 ± 1,38	10,78 ± 3,09	0,06
СД 1 типа	0,11 ± 0,11	2,63 ± 0,57	7,00 ± 0,90	0,36
СД 2 типа	0,80 ± 0,28	3,29 ± 0,56	15,05 ± 1,13	1,90

Таблица 2
Анализ взаимосвязи между подверженностями к различным клиническим формам СД

Форма СД у пробанда	Форма СД у родителей				Наследуемость, %	Коэффициенты корреляции между подверженностями (r_G)
	LADA	СД 1 типа	СД 2 типа	Всего		
LADA	1	2	11	102	59,20	LADA – СД 1 $r_2 = 0,653$
СД 1 типа	1	21	56	800	54,24	СД 1 – СД 2 $r_2 = 0,587$
СД 2 типа	8	33	151	1003	94,32	LADA – СД 2 $r_2 = 0,661$

Таблица 3
Распространенность LADA среди родственников пробандов и в популяции

Группа родственников	Общее количество	Больные LADA	
		Абс.	%
Сибсы	101	1	0,99 ± 0,99
Родители	102	1	0,98 ± 0,98
Дети	313	0	0,00 ± 1,27
Родители + дети	180	1	0,56 ± 0,56
Деды (бабки)	148	0	0,00 ± 0,82
Дяди (тетки)	229	1	0,44 ± 0,44
Популяция	0,06 %		

Таблица 4
Компонентное разложение фенотипической дисперсии

Показатели	Квазинепрерывная пороговая модель D. Falconer'a
Коэффициент наследуемости (G_A)	0,592 ± 0,214
Доминантная компонента (G_D)	0,012 ± 0,605
Генетическая составляющая (V_g)	0,604
Средовая составляющая (V_e)	0,396

точки зрения форм патологии. На основе представленных данных семейного анамнеза были рассчитаны прямые и перекрестные коэффициенты корреляции в парах «пробанд—родитель».

В модели Ch. Smith'a, предполагающей существование различных подверженностей к двум формам заболевания, коэффициент корреляции между подверженностями (r_G) к LADA и СД 1 типа составил $0,653 \pm 0,096$, что свидетельствует о большом количестве общих генов между LADA и СД 1 типа и генетической самостоятельности этих двух патологий. Коэффициент «генетического сродства» между LADA и СД 2 типа равнялся $0,661 \pm 0,068$, что также указывает на генетическую самостоятельность LADA и СД 2 типа и значительное число общих генов данных форм заболевания.

Результаты проведенного анализа позволя-

ют провести тестирование распределения LADA среди родственников и в популяции на предмет их соответствия параметрам пороговой модели D. Falconer'a. Исходные данные представлены в табл. 3.

Представленные данные позволили тестировать пороговую модель D. Falconer'a (табл. 4) и показали соответствие распределения больных среди родственников пробанда и в популяции параметрам этой модели. При разложении общей фенотипической дисперсии подверженности к LADA с использованием данных о родителях и сибсах подходящим оказалось решение, включающее оценку $G_A = 59,2 \pm 21,4$ % и $G_D = 1,2 \pm 60,5$ %. Оценка G_A в данном решении могла быть теоретически завышена за счет входящих в нее $1/2$ оценки эпистатической генетической компоненты и удвоенной оценки систематической систематической средовой компоненты «общего дома».

В рамках этой модели весомый вклад в развитие LADA вносят генетические факторы (коэффициент наследования в «узком смысле» составил 59,2 %). Таким образом, помимо того, что в детерминации LADA генетические факторы играют существенную роль, следует отметить и существование нелинейных межallelельных взаимодействий в системе генетического контроля заболевания (существование G_D).

Выводы. Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA) является самостоятельной генетической формой СД и имеет примерно одинаковое количество общих генов с СД 1 и 2 типа (65,3 и 66,1 % соответственно). Наследование LADA описывается параметрами полигенной пороговой модели, в ее наследовании существенная роль принадлежит генетическим факторам, имеются нелинейные генетические взаимодействия и возможно влияние ряда генов с выраженным эффектом в детерминации этой формы СД. Существование большого количества общих генов в подверженностях LADA и СД 1 и 2 типа (65,3 и 66,1 % соответственно) определяет особенности вариантов клинического течения этой формы СД — манифестация аналогична СД 2 типа, последующее быстрое развитие аутоиммунной агрессии к β -клеткам поджелудочной железы, инсулинозависимость и необходимость инсулинотерапии.

S.A. Shtandel, T.M. Tikhonova

STUDY OF THE PECULIARITIES
OF INHERITANCE OF LATENT
AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS (LADA)

Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) genetic determination was studied. It has been shown that LADA is genetically independent diabetes mellitus clinical form. Its heredity predisposition is described by polygene threshold model. In this model the genetic factors play the essential role and there are non-linear genetic interactions. High amount of the common genes with type 1 and 2 diabetes mellitus in LADA liability (65,3 and 66,1 %) causes peculiarities of its clinical course (presence of islet cell autoantibodies, insulin-dependency and necessity in insulin therapy).

С.А. Штандель, Т.М. Тихонова

ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ НАСЛІДУВАННЯ
ЛАТЕНТНОГО АВТОІМУННОГО
ДІАБЕТУ ДОРОСЛИХ (LADA)

Досліджено генетичну детермінацію латентного аутоімунного діабету дорослих (LADA). Показано, що LADA є генетично окремою формою цукрового діабету, успадкування LADA описується параметрами полігенної моделі, де істотна роль належить генетичним факторам, мають місце нелінійні генетичні взаємодії. Велика кількість загальних генів з цукровим діабетом 1-го та 2-го типу у схильності цієї форми (65,3 та 66,1 %) обумовлює особливості її клінічного перебігу (наявність антитіл до островкових клітин, інсулінозалежність та необхідність терапії інсуліном).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care.* – 2002. – **25**, Suppl. 1. – P. 5–20.
2. *Pozzilli P., Di Mario U.* Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (Latent autoimmune diabetes of the adult). Definition, characterization, and potential prevention // *Diabetes Care.* – 2001. – **24**, № 8. – P. 1460–1467.
3. *Zimmet P.Z., Tuomi T., Mackay I.R., Rowley M.J., Knowles W., Cohen M., Lang D.A.* Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency // *Diabet. Med.* – 1994. – **11**. – P. 299–303.
4. *Иванов А.В., Сунцов Ю.И.* Медленно прогрессирующий сахарный диабет 1 типа (LADA) // *Сахар.*

диабет. – 2000. – № 1. – [www.diabet.ru / Sdiabet/2000-01/2000-01-07.htm](http://www.diabet.ru/Sdiabet/2000-01/2000-01-07.htm).

5. *Hosszúfalusi N., Vataj Á, Rajczy K. et al.* Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression // *Diabetes Care.* – 2003. – **26**, № 2. – P. 452–457.
6. *Zimmet P.Z.* The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity, and demography // *Diabetes Care.* – 1995. – **18**. – P. 1050–1064.
7. *Törn C.* C-peptide and autoimmune markers in diabetes // *Clin. Lab.* – 2003. – **49**, № 1/2. – P. 1–10.
8. *Кононенко И.В., Прокофьев С.А., Смирнова О.М.* Функциональное состояние β-клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых // *Пробл. эндокринологии.* – 2004. – **50**, № 1. – С. 18–22.
9. *UKPDS 25:* autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes // *Lancet.* – 1997. – **350**, № 1. – P. 1288–1293.
10. *Hamaguchi K., Kusuda Y., Abe N., Sakata T.* Clinical and genetic characteristics of anti-gad positive type 2 diabetes in Japanese // *Chin. J. Pathophysiol.* – 2001. – **17**, № 8. – P. 768.
11. *Методология семейных исследований генетических факторов // Доклад научной группы ВОЗ.* Серия техн. докл. ВОЗ № 466. – 1972. – С. 5–11.
12. *Тронько М.Д., Чернобровий А.Д.* Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2004 рік. – Київ, 2005.
13. *Smith Ch.* Statistical resolution of genetic heterogeneity in familial diseases // *Ann. Human Genet.* – 1976. – **39**. – P. 281–291.
14. *Беневоленская Л.И., Мякоткин В.А., Ондрашик М., Гемер Б.* Клинико-генетические аспекты ревматических болезней. – М.: Медицина, 1989. – 224 с.
15. *Shtandel S.A., Finoghenova S., Atramentova L.* The study of non-insulin-dependent diabetes mellitus genetic determination // *Diabetologia.* – 1998. – **41**, Suppl. 1. – P. A104.
16. *Штандель С.А., Атраментова Л.А., Финогенова С.А., Геворкян А.Р.* Генетический анализ эндокринных заболеваний щитовидной и поджелудочной желез // *Цитология и генетика.* – 2000. – **34**, № 3. – С. 34–42.

Поступила 11.02.08