

УДК:616.34:616.31:575.1

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Урманова Ю.М.¹, Холиков А.Ю.²

Университет Альфраганус¹,
Республиканский Специализированный Научно-
Практический Медицинский Центр Эндокринологии²
МЗ РУз имени академика Я.Х. Туракулова,
(Республика Узбекистан)

АННОТАЦИЯ

В данной статье автором выполнен анализ современной литературы по генетической предрасположенности к диабетической нефропатии. Значимость исследований ассоциаций будет возрастать с развитием технологий, которые позволяют проводить скрининг тысяч маркеров по доступным ценам и в сжатые сроки. Генетическая теория предполагает, что у людей, страдающих диабетической нефропатией, существуют врожденные генетические особенности, которые делают их более восприимчивыми к развитию заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, нефропатия, генетические аспекты

ANNOTASIYA

Ushbu maqolada muallif diabetik nefropatiyaga genetik moyillik bo'yicha mavjud adabiyotlarni tahlil qiladi. Assotsiatsiyalarni o'rganishning ahamiyati minglab markerlarni arzon narxlarda va qisqa vaqt ichida skrining qilish imkonini beradigan texnologiyalarning rivojlanishi bilan ortadi. Genetika nazariyasi shuni ko'rsatadiki, diabetik nefropatiya bilan og'rigan odamlarda kasallikning rivojlanishiga ko'proq moyil bo'lgan tug'ma genetik xususiyatlarga ega.

Kalit so'zlar: 2-tur qandli diabet, nefropatiya, genetik aspektlar

ANNOTATION

In this article, the author performs an analysis of modern literature on a genetic predisposition to diabetic nephropathy. The significance of association studies will increase with the development of technologies that will allow screening of thousands of markers at affordable prices and in a short time. Genetic theory suggests that people with diabetic nephropathy have congenital genetic characteristics that make them more susceptible to the development of the disease.

Key words: type 2 diabetes mellitus, nephropathy, genetic aspects

ВВЕДЕНИЕ. Анализ ассоциации в рамках различных генетических моделей показал, что полиморфный вариант АПФ I/D способствует восприимчивости к диабетической нефропатии только по рецессивному типу.

Генетическая вариация в локусе АПФ, такая как вариант D/D в инtronе 16, способствует повышенному риску нефропатии у пациентов с СД2, но не степени тяжести диабетической нефропатии, и, таким образом, этот

полиморфизм можно рассматривать как генетический фактор риска диабетической нефропатии среди пациентов с СД 2 типа. [1].

Примерно у 30% людей с сахарным диабетом 1 и 2 типа развивается стойкая альбуминурия, теряется функция почек и повышается риск сердечно-сосудистых и других микрососудистых осложнений. СД 2 и заболевания почек входят в десятку основных причин смерти в западных странах и вызывают значительную заболеваемость. Учитывая эти наблюдения, были инициированы генетические, геномные и протеомные исследования, чтобы лучше определить основные механизмы возникновения и прогрессирования заболевания, выявить лиц с риском осложнений СД 2 типа и разработать более эффективные методы лечения [2].

Генетическая теория предполагает, что у людей, страдающих диабетической нефропатией, существуют врожденные генетические особенности, которые делают их более восприимчивыми к развитию заболевания. Эти предрасполагающие факторы проявляют себя, когда возникают нарушения в метаболизме и кровообращении. Все три механизма, участвующие в развитии диабетической нефропатии, не действуют изолированно, а тесно взаимодействуют друг с другом. К основным факторам, увеличивающим вероятность развития диабетической нефропатии, относятся: повышенное артериальное давление, длительное отсутствие контроля над уровнем сахара в крови, инфекции мочевыводящих путей, нарушения липидного обмена, избыточная масса тела, принадлежность к мужскому полу, курение и использование лекарств, оказывающих негативное воздействие на почки [3].

Генетическая диагностика диабетической нефропатии (ДН) исследует наследственные детерминанты, способствующие развитию данного осложнения сахарного диабета. В частности, изучаются полиморфизмы генов, вовлеченных в иммунный ответ, артериальную гипертензию и глюкоз-

ный метаболизм. Такой подход дает возможность идентифицировать пациентов с повышенным риском и формировать индивидуальные стратегии профилактики и терапии.

МЕТОДЫ: нами был выполнен анализ литературы через сайты Pubmed, Elsevier, и др. за последние 30 лет .

РЕЗУЛЬТАТЫ. Генетические и не-генетические факторы. Патогенез сахарного диабета 2 типа и диабетической нефропатии обусловлен индивидуальной генетической предрасположенностью (моно- и полигенными факторами), фенотипическое проявление которой определяется факторами окружающей среды (физическая активность, питание, избыточный вес, климат, метаболический контроль). Уже около 10 лет такие заболевания, как сахарный диабет или ишемическая болезнь сердца, развивающиеся по этой схеме, называют комплексными.

Почему СД 2 и диабетическую нефропатию (ДН) можно отнести к наследственным заболеваниям? Пинкус и Уайт в 1933 году писали, что диабетом страдают от 10% до 30% ближайших родственников пациентов с диабетом, тогда как диабет встречается лишь у 1%-6% ближайших родственников людей без СД 2 [4]. Последовали аналогичные исследования, которые убедительно подтвердили тезис о генетической предрасположенности к диабету 2 типа.

Для ДН было показано, что метаболический контроль не различался у пациентов с СД 2, как с нефропатией, так и без нее. У значительного количества пациентов с диабетом не развилась ДН, несмотря на длительную тяжелую хроническую гипергликемию[5]. Генетическая предрасположенность у пациентов с СД 1 и 2 типа с нефропатией может быть доказана многими исследованиями в различных популяциях [6]. В некоторых семьях с несколькими пациентами с диабетом практически не было клинических признаков ДН, тогда как у 80% пациентов с СД 2 из других семей развилась ДН. Высо-

кая этническая дисперсия указывает на географические и диетические факторы; с другой стороны, она отражает генетическую гетерогенность. Братья и сестры пациентов с диабетом 1 типа с ДН имеют более высокий риск развития диабетической нефропатии [7]. Частота развития терминальной стадии почечной недостаточности у родственников пациентов с СД 2 типа, находящихся на диализе, в пять раз выше (37%), чем у родственников пациентов с СД 2 типа без нефропатии (7%; афроамериканцы) [8]. Если у обоих родителей была ДН, заболевание наблюдалось у 46% потомства. Напротив, только у 23% потомства, если протеинурия была только у одного родителя, прогрессировало до диабетической нефропатии, и у 14% – если у обоих родителей протеинурии не было (индейцы пима).

ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СЛОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОРИЕНТИРОВАННЫЕ НА ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ, НЕ ПРИВЕЛИ К ПРОРЫВУ В РАСКРЫТИИ ПАТОГЕНЕЗА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ. НЕ ВЫЯВЛЕНО МУТАЦИЙ ГЕНОВ, СПОСОБНЫХ ВЫЗВАТЬ ДИАБЕТИЧЕСКУЮ НЕФРОПАТИЮ.

Разработка в начале 1990-х годов карты микросателлитных маркеров высокого разрешения, содержащей сотни маркеров, позволила проводить более масштабные исследования генетических ассоциаций и сцепления. До этого времени эти исследования проводились с использованием лишь нескольких полиморфизмов рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Целью генетических исследований было и остаётся генетическое объяснение и классификация множества различных клинических фенотипов.

При генетическом изучении патогенеза СД 2 и нефропатии сразу же возникло множество, казалось бы, неразрешимых проблем. Из-за многофакторного патогенеза не удалось применить простую менделевскую

модель наследования, а из-за низкой продолжительности жизни и позднего возраста постановки диагноза родители заболевших в большинстве случаев уже умерли. Гетерогенная клиническая картина диабета не привела к постановке точного диагноза. Ни биохимически, ни генетически невозможно выявить лиц, находящихся в группе риска, среди потомства. Дети не могут предоставить никакой информации о статусе риска. Поэтому не удалось провести традиционный родословный анализ, основанный на логарифмическом показателе шансов (ЛОД). Более того, существовала высокая вероятность того, что СД 2 встречается в семьях, не обязательно страдающих нефропатией. Из-за отсутствия расширенных родословных с четким типом наследования, учёные сосредоточились на ассоциативных исследованиях и специальных подходах анализа сцепления.

АССОЦИАТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ)

Долгое время исследователи концентрировались на ассоциативных исследованиях с полиморфными маркерами, расположенным непосредственно рядом с генами-кандидатами или вариантами в кодирующей последовательности генов. Простота такого исследования с участием отдельных людей без необходимости сбора обширных родословных была интригующей. Распространенность варианта последовательности просто сравнивается между группой наблюдения и контрольной группой. Требуется только один человек. В принципе, сравнение будет проводиться по определённому признаку между семьями.

Исследования генов-кандидатов, основанные на ассоциации, редко были успешными. Вся литература содержит очень противоречивые наблюдения. Наиболее известными полиморфизмами являются полиморфизм инсерции (I)/делеции (D) ангиотензин-конвертазы (DCP1) и полиморфизм ангиотензиногена M235T [9-12]. Первоначальные исследования показали ассоциацию с диабе-

тической нефропатией, но дальнейшие исследования не смогли воспроизвести эти результаты. Расхождения можно объяснить генетической гетерогенностью относительно небольшими эффектами генов в стратифицированных популяциях с относительно небольшим числом случаев (от 100 до 200). В большинстве исследований не тестились функциональные эффекты их ассоциированного варианта. Более того, в основном использовались только уровни значимости $P < 0,05$, протестированные с одной стороны.

ИССЛЕДОВАНИЯ СЦЕПЛЕНИЯ, СКАНИРОВАНИЕ ГЕНОМА

Исследования сцепления проводятся в двух вариантах: (1) полногеномное сканирование маркеров без гипотезы о гене-кандидате (позиционное клонирование); и (2) тестирование маркеров на наличие генов-кандидатов. Для идеального исследования сцепления требуются расширенные родословные. Были разработаны специальные схемы, такие как подход с использованием пары пораженных сибсов, поскольку для большинства «сложных» заболеваний расширенные родословные недоступны. В принципе, основное внимание уделяется наследованию конкретного признака внутри семьи.

В связи с поздним возрастом постановки диагноза, значительно повышенной смертностью пациентов с диабетической нефропатией и отсутствием модели наследования, собрать более обширные родословные не представляется возможным. С другой сто-

роны, как и при большинстве сложных заболеваний, существуют моногенные подформы диабета 2-го типа, но не 1-го. Пациенты из группы риска попадают в поле зрения клиницистов относительно рано, как, например, при диабете зрелого возраста у молодых (MODY). Наличие нескольких больных в каждом поколении позволяет получить более обширные родословные, что облегчает проведение генетических исследований. Идея выявления генетики моногенных форм заключается в простой идентификации генов, которые также могли бы объяснить более распространённые сложные формы. Эта надежда пока не оправдалась в отношении диабета 2-го типа. Тем не менее, возможно, стоит описать одну из моногенных форм, чтобы прояснить, что нефропатия у пациентов с диабетом может протекать как недиабетическая нефропатия, что имеет важное значение для фенотипирования в серьёзных генетических исследованиях.

МОНОГЕННЫЙ ЮВЕНИЛЬНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА С НЕДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (MODY5)

MODY — типичная форма диабета 2 типа с дебютом в возрасте до 25 лет и чётким autosomно-доминантным типом наследования с почти 100% пенетрантностью. Пять из шести генов, ответственных за различные формы MODY, входят в сеть факторов транскрипции (рис. 1). MODY5 (ген HNF-1 β) вызывает диабет 2 типа в сочетании с хронической почечной недостаточностью и приводит к диализу.

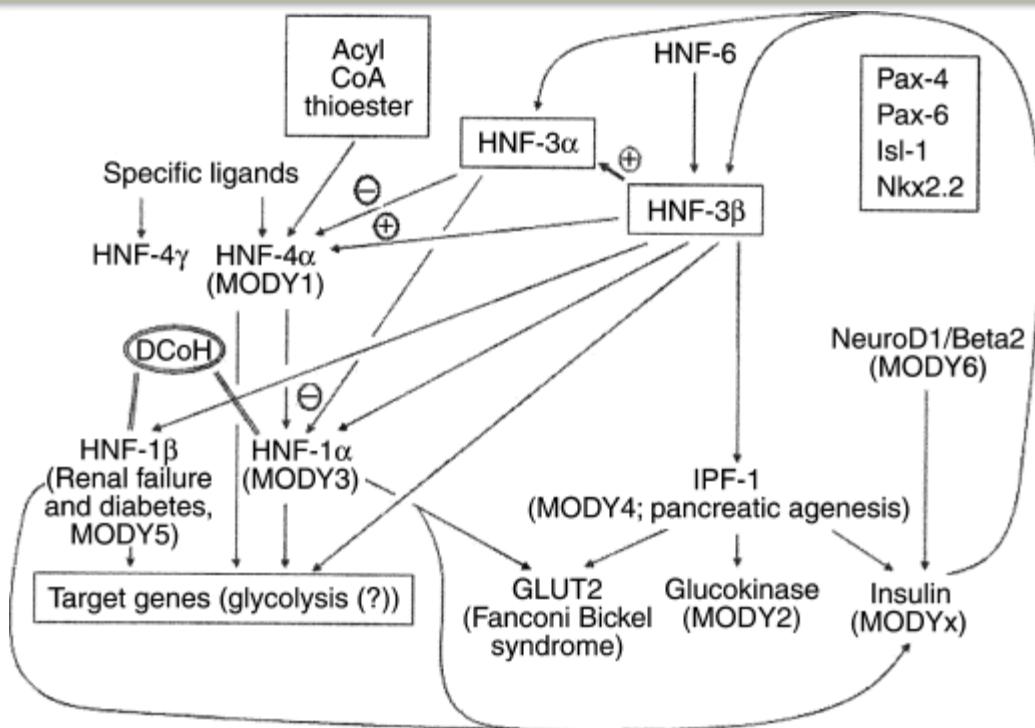


Рисунок 1 Положение гена HNF-1 β (MODY5) в сети факторов транскрипции

До сих пор известно только шесть семей MODY5. У исходной семьи MODY5 из Японии наблюдались диабет и относительно рано возникшая почечная недостаточность. Оба признака передались вместе с мутацией¹⁹. У другой семьи из Норвегии наблюдались диабет 2 типа, почечная недостаточность и мюллерова аплазия (задержка развития матки и влагалища; Rdel137-161) [13]. В 2001 году Хэттерсли и соавторы выявили две другие семьи HNF-1 β . У этих семей гломерулокистозное заболевание почек было диагностировано до обнаружения мутаций. Аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПКП) был исключен. Кистозные почки были гипопластическими. После усиленного диагностического скрининга был обнаружен легкий аутосомно-доминантный диабет 2 типа, который ранее не наблюдался [14]. Сахарный диабет 2 типа и почечная недостаточность могут проявляться настолько вариабельно, что возникают другие диагнозы,

такие как сахарный диабет 1 типа и диабетическая нефропатия. Почечная недостаточность может быть выявлена относительно рано и на разных стадиях прогрессирования (от длительной протеинурии без гипертонии до терминальной стадии почечной недостаточности и трансплантации почки). Иногда могут наблюдаться сопутствующая мюллерова аплазия и гипоплазия почек с кистами. Типичные признаки диабетической нефропатии не выявляются при электронной и световой микроскопии. Становится очевидным, насколько тщательно необходимо проводить фенотипирование для дифференциации диабетической и недиабетической нефропатии.

ПОЛИГЕННЫЙ ДИАБЕТ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

Классический диабет 2 типа — полигенное заболевание. Вероятно, что взаимодействие специфических аллельных кон-

стеляций различных «диабетогенных» полиморфизмов в разных генах или регуляторных элементах делает систему регуляции уровня глюкозы в крови более или менее устойчивой к факторам окружающей среды, таким как избыточный вес и стресс. Эти полиморфизмы могут встречаться с довольно высокой частотой в нормальной популяции. При рассмотрении каждого из них отдельно частоты аллелей не обязательно должны существенно различаться между пациентами и контрольной группой. Один-единственный полиморфизм вряд ли может быть ответственен за развитие диабета 2 типа.

Для классического сахарного диабета 2 типа, с диабетической нефропатией и без нее, пришлось разработать новые генетические методы из-за отсутствия четкой модели наследования. Сегодня предпочтительны генетические подходы, такие как выявление пораженных пар сибсов и генетический анализ, основанный на более коротких (двух или даже однопоколенных) родословных. Узким местом является поиск конкордантных пар сибсов с диабетом и диабетической нефропатией из-за очень высокой смертности этой конкретной группы пациентов. Поэтому многие группы используют другие дизайны, такие как дискордантные пары сибсов. Этот подход опасен, поскольку никто не может безопасно повысить статус поражения. Кто может знать, разовьется ли диабет 2 типа у человека, который в настоящее время здоров, и если да, то разовьется ли у этого человека диабетическая нефропатия?

Для анализа диабетической нефропатии существует лишь несколько исследований генетического сцепления. Количество случаев всегда было слишком малым, поэтому размер выборки не мог считаться репрезентативным. Сканирование генома у пар сибсов, страдающих диабетом 2 типа, у индей-

этническому составу), неточным фенотипированием и отсутствием функциональных данных по ассоциированным вариантам. Значимость исследований ассоциаций будет

цев племени пима с диабетической нефропатией выявило четыре сцепленных региона: регионы на хромосомах 7 и 20 были связаны только с нефропатией, а на хромосомах 3 и 9 – с нефропатией и ретинопатией. Размер выборки в 98 пар сибсов, страдающих СД 2, в данном исследовании также был очень небольшим [15].

В последнее время в литературе всё большее распространение получили исследования сцепления в конкордантных парах сибсов, в рамках которых тестируются только гены-кандидаты/регионы, а не проводится сканирование всего генома. Это ещё один способ проверки генов-кандидатов с помощью метода надёжного сцепления, за которым следуют ассоциативные дизайны. Этот подход пока не увенчался успехом. Следует учитывать, что этот подход тестирует лишь незначительную часть генома, используя исключительно гены-кандидаты. Большая часть генома остаётся полностью нераспознанной. Фенотипические вариации сложного заболевания могут быть вызваны значительными вариациями регуляции генов. Эти регуляторные последовательности могут располагаться далеко от регулируемых генов. Подход с использованием генов-кандидатов не позволяет обнаружить проблему ни по сцеплению, ни по ассоциации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Диабетическая нефропатия – это долгосрочное осложнение диабета, приводящее к повышению смертности у пациентов с диабетом. Мы осознаём важную роль генетической предрасположенности к нефропатии и диабету. Выявление патогенеза нефропатии с фенотипической точки зрения не увенчалось успехом. Существует ряд исследований генетических ассоциаций, результаты которых, в основном, противоречивы, что обусловлено малым числом случаев, плохой или отсутствующей стратификацией выборки и контрольной группы (в частности, по возрастать с развитием технологий, которые позволяют проводить скрининг тысяч маркеров по доступным ценам и в сжатые сроки.

Расшифровка патогенеза диабетической нефропатии крайне важна для эффективной первичной и вторичной профилактики, поскольку в течение следующих 10 лет можно

ожидать двукратного увеличения распространённости диабетической нефропатии. Это будет связано с резким ростом заболеваемости диабетом 2 типа и увеличением продолжительности жизни.

Библиография

1. Parchwani DN, Palandurkar KM, Hema Chandan Kumar D, Patel DJ. Genetic Predisposition to Diabetic Nephropathy: Evidence for a Role of ACE (I/D) Gene Polymorphism in Type 2 Diabetic Population from Kutch Region. Indian J Clin Biochem. 2015 Jan;30(1):43-54. doi: 10.1007/s12291-013-0402-4.
2. Iyengar, Sudha K. et al. Mining the Genome for Susceptibility to Diabetic Nephropathy: The Role of Large-Scale Studies and Consortia Seminars in Nephrology, Volume 27, Issue 2, 208 – 222
3. https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_endocrinology/diabetic-nephropathy
4. Pincus, G. · White, P. On the inheritance of diabetes mellitus. I. An analysis of 675 family histories *Am J Med Sci*. 1933; 1-14
5. Klein, R. · Klein, B.E. · Moss, S.E. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema *Ophthalmology*. 1984; 91:1464-1474
6. Seaquist, E.R. · Goetz, F.C. · Rich, S. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy *N Engl J Med*. 1989; 320:1161-1165
7. Borch-Johnsen, K. · Norgaard, K. · Hommel, E. . Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int*. 1992; 41:719-722
8. Freedman, B.I. · Spray, B.J. · Tuttle, A.B. The familial risk of end-stage renal disease in African Americans *Am J Kidney Dis*. 1993; 21:387-393
9. Schmidt S, Ritz E. Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism and diabetic nephropathy in type II diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12 Suppl 2:37-41
10. Schmidt S, Strojek K, Grzeszczak W, Bergis K, Ritz E. Excess of DD homozygotes in haemodialysed patients with type II diabetes. The Diabetic Nephropathy Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Mar;12(3):427-9. doi: 10.1093/ndt/12.3.427
11. Schmidt S, Giessel R, Bergis KH, Strojek K, Grzeszczak W, Ganter D, Ritz E. Angiotensinogen gene M235T polymorphism is not associated with diabetic nephropathy. The Diabetic Nephropathy Study Group. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Sep;11(9):1755-61.
12. Rogus JJ, Moczulski D, Freire MB, Yang Y, Warram JH, Krolewski AS. Diabetic nephropathy is associated with AGT polymorphism T235: results of a family-based study. *Hypertension*. 1998 Feb;31(2):627-31. doi: 10.1161/01.hyp.31.2.627.
13. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet*. 1999 Oct;8(11):2001-8. doi: 10.1093/hmg/8.11.2001.
14. Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet*. 1999 Oct;8(11):2001-8. doi: 10.1093/hmg/8.11.2001