

Медленно прогрессирующий сахарный диабет I типа (LADA)

А.В. Иванов, Ю.И. Сунцов

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

Согласно классификации, принятой комитетом экспертов ВОЗ по сахарному диабету в 1985 г., сахарный диабет (СД) подразделяется на 2 основных типа: инсулинзависимый (1 тип) и инсулиннезависимый (2 тип). В свою очередь, СД 2 типа различается на два подтипа: подтип А - СД у лиц с ожирением (СД “толстых”) и подтип Б - СД у лиц с нормальной массой тела (СД “худых”) [1, 2]. Пациенты с подтипом А составляют большинство среди больных СД 2 типа - около 85%, пациенты с подтипом Б - 15% [3]. В популяции больных СД выделяется группа пациентов, которым изначально ставился диагноз СД 2 типа, а по прошествии некоторого времени назначалась инсулинотерапия. Складывается впечатление, что данный тип СД занимает промежуточное положение между СД 1 типа и СД 2 типа. Стали появляться различные определения: “диабет 1^{1/2} типа” [4], “ИНСД 1 типа”, “медленно прогрессирующий ИЗСД” [5, 8] и др.

В последние годы было предложено новое название для этого подтипа СД 2 типа - латентный аутоиммунный диабет взрослых (latent autoimmune diabetes in adults - LADA) [2, 4, 6, 7]. Этому типу СД посвящена данная статья, а конкретно - тем диагностическим критериям, которые помогают точно установить тип диабета и своевременно выбрать правильную тактику лечения.

Основной целью работ, посвященных этой теме, является своевременная диагностика инсулиновой зависимости у больных данным типом СД и раннее выявление этой группы больных среди пациентов с СД 2 типа. Как показывает практика, пациенты с LADA-диабетом имеют некоторые характерные черты, на которые врач может сразу обратить внимание. Прежде всего это возраст больного - обычно от 25 до 50 лет - на момент постановки диагноза. Наследственность многих пациентов отягощена по СД, в семейном анамнезе чаще встречаются сведения о СД 2 типа [8], хотя ряд исследователей не находит этой закономерности [4, 9, 11]. Показатель вес-рост у этой группы больных находится в пределах нормы или несколько выше [5, 10, 11, 12]. Особого внимания заслуживают постепенно ухудшающиеся пока-

затели гликемического контроля (высокий уровень HbA1c), несмотря на назначение сульфаниламидных препаратов и как следствие этого перевод пациента на лечение инсулином [3]. Период времени между моментом постановки диагноза и назначением инсулинотерапии больным с LADA-диабетом составляет в среднем от 6 мес до 5,8 лет. Это также является характерным признаком для данной категории больных, так как подобный период времени у пациентов с СД 2 типа (в случае развития вторичной инсулинорезистентности) протекает более продолжительно [4, 10, 13].

Как следует из названия, в возникновении и развитии LADA-диабета решающую роль играет аутоиммунный характер поражения β -клеток поджелудочной железы. Но в отличие от острого инсулита при СД 1 типа у детей и подростков течение этого процесса у взрослых гораздо более медленное, что определяет постепенное и “мягкое” развитие симптомов инсулиновой недостаточности.

Учитывая данный патогенетический механизм поражения островков Лангерганса, основным критерием для диагностики этого типа диабета является определение маркеров аутоиммунного воспаления. Таковыми считаются аутоантитела к антигену цитоплазмы клеток островков поджелудочной железы (ICAab) и аутоантитела к глютаматдекарбоксилазе (GADab). Следует отметить, что роль этих антител в деструкции β -клеток остается пока не полностью установленной. Многие исследователи считают, что появление указанных антител следует рассматривать как следствие происходящих аутоиммунных процессов, другие же приписывают им иницирующее значение (это больше касается аутоантител к GAD) [14, 15]. Большинство ученых придерживаются мнения, что аутоантитела являются лишь свидетельством аутоиммунных реакций, протекающих в организме, и непосредственно не вовлечены в механизмы деструкции β -клеток [2].

Первые исследования по определению в крови этих типов антител были проведены среди больных СД 1 типа в начале 70-х годов. Результаты опытов подтвердили ассоциацию между присутствием в кро-

ви ICAab и GADab и наличием у пациентов инсулиновой недостаточности [1, 2, 3]. Проведение подобных исследований среди больных СД 2 типа было инициировано результатами эпидемиологических обследований, выявивших необычно высокий процент пациентов (14,3%), находящихся на инсулинотерапии, причем 83% из них были переведены на лечение инсулином в течение первых 12 мес после постановки диагноза [6]. Датскими учеными установлено, что заболеваемость ИЗСД среди населения страны в возрасте старше 30 лет составляет 8,2:100000. Совокупная частота СД, требующего лечения инсулином (в возрасте от 0 до 90 лет), лежит в пределах 1,5-1,6% от общей популяции больных, получающих инсулин, и не зависит от возраста больных. Это позволило выдвинуть гипотезу о возможности заболевания СД 1 типа в любом возрасте [16, 17].

Определение иммунного статуса у пациентов с LADA-диабетом также подтвердило наличие ICAab и GADab. Изучение прогностической значимости иммунологических показателей у взрослых больных с медленно прогрессирующим диабетом 1 типа выявило высокую степень корреляции между присутствием в крови этих антител и последующим развитием инсулиновой зависимости [3-8, 10, 12, 18]. Работы, проведенные шведскими учеными среди пациентов с СД 2 типа, получающих сульфаниламидные препараты, показали следующее: группа ICA-положительных больных была переведена на лечение инсулином через 4 года после начала заболевания, а группа ICA-отрицательных пациентов - через 8 лет [17]. В ряде других исследований установлено, что более высокий титр антител выявлялся в группе пациентов, переведенных на лечение инсулином в течение первых лет с момента постановки диагноза, чем в группе больных, у которых развитие инсулиновой недостаточности отмечалось в более поздние сроки. В то же время показана крайне низкая степень присутствия в крови данных типов антител у пациентов с СД 2 типа, длительно находящихся на лечении сульфаниламидными препаратами или на диетотерапии [19, 20].

Одновременное определение титров GADab и ICAab у больных СД может существенно повысить степень достоверности прогноза появления инсулиновой недостаточности [7, 12]. Проспективные наблюдения в течение 6 лет за группой пациентов в Швеции с первоначальным диагнозом СД 2 типа, заболевших в возрасте 15-34 лет, показали, что совместное присутствие обоих видов антител определяет на 100% последующее развитие инсулиновой зависимости у больных данной возрастной группы [21].

В последнее десятилетие среди работ по LADA-диабету все чаще встречаются сообщения, посвященные роли GAD-антител в патогенезе и диагнос-

тике этого типа СД. В процессе 5-летнего наблюдения за 150 пациентами в Германии (возраст от 30 до 60 лет) с изначально диагностированным СД 2 типа была установлена четкая ассоциация между присутствием GADab и последующим (менее 2 лет) появлением инсулиновой зависимости у этой группы больных; с ICAab подобная связь не отмечалась [22].

Исследования в Австралии у пациентов с СД 2 типа, заболевших в возрасте старше 35 лет и в дальнейшем переведенных на инсулинотерапию (но не ранее чем через 6 мес), показали значительно более высокий уровень антител к GAD (по сравнению с титром ICA-антител) в группе больных с инсулиновой недостаточностью, чем в группе с сохраненной секрецией инсулина. Это подтверждает большую значимость определения титра GADab (чем титра ICAab) в данной возрастной группе при диагностике LADA [23, 24]. Такой же вывод можно сделать на основании результатов исследований, проведенных в популяции больных СД 1 типа (IMDIAB Study): с более высокой частотой GADab встречались в старшей возрастной группе у заболевших СД в возрасте старше 17 лет, чем у больных, заболевших в младшем возрасте (до наступления пубертатного периода) [25].

Кроме качественного определения антител к GAD, большое прогностическое значение имеет количественное определение уровня антител. Как было показано в Швеции, у больных с изначально высоким титром анти-GAD отмечались более быстрые темпы развития инсулиновой недостаточности (снижение уровня С-пептида в ответ на внутривенное введение глюкозы спустя 3 года), чем в группе больных с низким титром антител в момент установления диагноза [26]. Уровень GAD-антител 20 ЕД многими признается пороговым для развития инсулинзависимого состояния [10, 12, 19].

Часть исследований касается также вопроса о длительности присутствия в крови больных диабетом антител к GAD. Известно, что у больных СД 1 типа изначально высокий титр ICA-антител постепенно снижается и через определенный период времени не определяется совсем. Проспективные исследования у больных СД 2 типа показали, что GADab определяются в крови пациентов даже по прошествии 10 лет [18]. Способность антител сохраняться в крови в течение продолжительного времени дает возможность проводить обследование пациентов с большим "стажем" СД [6], осуществлять ретроспективное тестирование сывороток, а также контролировать уровень титра антител в динамике [10].

При оценке секреторной функции β -клеток в ходе проспективных исследований в группе пациентов с LADA-диабетом был отмечен более низкий уровень базального С-пептида в момент постановки

диагноза, чем в группе больных с СД 2 типа. Концентрация С-пептида после проведения внутривенного теста на толерантность к глюкозе была ниже, чем в группе больных с СД 2 типа, но выше, чем у больных с СД 1 типа. Последующие контрольные исследования через 1 год и 3 года отразили дальнейшее постепенное снижение содержания С-пептида в крови у больных LADA-диабетом, при этом уровень показателей снизился до уровня показателей у больных СД 1 типа. Важно также отметить неизменность показателей секреторной способности β -клеток среди пациентов с СД 2 типа в течение 3 лет с момента постановки диагноза [27]. В ряде работ уровень С-пептида в крови ниже 0,6 нмоль/л после внутривенного введения глюкагона признается достоверным для констатации факта абсолютной инсулиновой недостаточности; критерий относительной инсулиновой недостаточности лежит в пределах 0,6-1,1 нмоль/л [28].

Результаты этих исследований позволяют сделать следующие выводы: 1) в момент установления диагноза секреторная функция β -клеток у взрослых больных с аутоиммунным диабетом сохраняется на достаточно высоком уровне [9] (но ниже, чем при СД 2 типа); 2) инсулиновая недостаточность у больных LADA-диабетом прогрессивно развивается в течение относительно короткого периода времени после постановки диагноза (спустя 1-2 года); 3) определение титра аутоантител (ICA и GAD) совместно с мониторингом концентрации С-пептида у этой группы пациентов позволяет с большой долей вероятности предположить в будущем появление инсулиновой зависимости, что имеет решающее значение для своевременной профилактики инсулиновой недостаточности и правильного выбора тактики лечения [4, 5, 10].

Проводя сравнение иммунологических характеристик LADA-диабета, СД 1 и СД 2 типов, нельзя не остановиться на генетических аспектах проблемы. Доказано, что генетическая предрасположенность к СД 1 типа связана с определенными генами системы HLA, тогда как при СД 2 типа этой связи не обнаружено [1, 2, 3]. Определенные ассоциации с этими антигенами найдены и для позднего аутоиммунного диабета взрослых. Показана повышенная частота встречаемости антигенов DR3/DR4 в группе ICA+ пациентов при СД 2 типа [20]. В группе больных СД 2 типа, переведенных на лечение инсулином после отмены препаратов сульфонилмочевины, чаще отмечалась связь с предрасполагающим к развитию инсулиновой зависимости HLA-антигеном B8 и почти полностью отсутствовала ассоциация с протекторным HLA-B7 [29]. Японские диabetологи отметили, что у больных СД с медленно прогрессирующим развитием инсулиновой зависимости

(≥ 13 мес после постановки диагноза) по сравнению с группой больных с острым развитием заболевания (< 3 мес. после постановки диагноза) реже определялись HLA-антигены I класса (HLA-A24 и HLA-Bw54). Однако диabetогенные гаплотипы, включающие DQA1*0301-DQB1*0401, встречались чаще, чем в контрольной группе [9].

Результаты проспективных исследований в Англии (UKPDS 43) показали, что выявление ICAab и GADab в момент первичного диагноза СД 2 типа ассоциируется с присутствием предрасполагающих к развитию СД 1 HLA-антигенов типа DRB1*03/DRB1*04-DQB1*0302 у пациентов относительно молодого возраста (25-34 года); при этом практически нет связи между наличием специфических HLA-генотипов и возрастом у пациентов старше 55 лет [30].

Одновременное определение антител к GAD и генетическое тестирование пациентов с СД показало следующие закономерности: а) в сравнении с контрольной группой пациенты с обнаруженными GAD-антителами имели повышенную частоту встречаемости антигенов HLA-DQB1*0201/0302 и других генотипов с аллелями*0302; б) частота предрасполагающих к развитию СД 1 типа генотипов была значительно ниже в группе GAD-положительных больных СД 2 типа, чем у больных СД 1 типа [31]; в) ассоциация с антигенами типа HLA-A24 и HLA-Bw54, характерная для острого развития СД, полностью отсутствует у больных с медленно прогрессирующим СД; г) частота встречаемости диabetогенных аллелей и GADab находится в обратной зависимости от возраста пациентов.

*Касаясь этнических особенностей эпидемиологической картины LADA-диабета, стоит обратить внимание на результаты исследований в Южной Корее. Там продемонстрирован крайне низкий уровень распространенности GADab (1,7%) в группе пациентов, недавно заболевших СД 2 типа; в контрольной группе здоровых лиц частота обнаружения GAD-антител зафиксирована на уровне 1%. Аналогичные данные получены о частоте встречаемости диabetогенных аллелей - HLA-DQA1*Arg-52+ (0,431) и HLA-DQB1*non Asp-57 - (0,492) [32] у корейских больных СД 2 типа.*

Работы по изучению роли антител к GAD в развитии инсулиновой зависимости у пациентов с СД 2 типа в Китае подтвердили тот факт, что присутствие в крови GADab не является достаточным основанием для предположения о развитии инсулиновой недостаточности у китайцев, страдающих LADA-диабетом [33]. Эти данные позволяют выдвинуть гипотезу о том, что возможно аутоиммунный компонент у взрослых пациентов индокитайского региона не играет решающей роли в патогенезе СД, однако в литературе встречаются и противоположные мнения [14, 19].

В работах, посвященных профилактике и предотвращению развития СД, отмечается необходимость проведения скрининговых популяционных исследований иммунных маркеров СД. При данной постановке вопроса основная роль отводится определению GAD-антител методом радиоиммунопреципитации как более доступному для стандартизации, менее дорогостоящему и позволяющему проводить массовые обследования. Надо также учитывать тот факт, что современные методы диагностики СД, основанные на принципе стимуляции β -клеток (СГТТ, внутривенный ГТТ, тест с введением глюкагона), часто выявляют болезнь на поздней стадии, когда значительная часть клеток островкового аппарата уже повреждена [6]. Метод определения GADab позволяет выделить популяцию больных (или здоровых лиц), у которых с определенной долей вероятности можно в будущем ожидать появления симптомов инсулиновой недостаточности. Проведение последующего тестирования других иммунологических (ICA, IAA, IA2) и генетических (HLA-антигены) маркеров деструкции β -клеток должно существенно повысить точность прогноза развития инсулинзависимого состояния [12]. Результаты такого обследования дают возможность идентифицировать группу "кандидатов" на проведение превентивных мер по предотвращению развития СД.

Одним из основных направлений современных исследований, посвященных LADA, является проблема предотвращения развития инсулиновой недостаточности. Обсуждается возможность превентивного назначения инсулинотерапии; в основе этой концепции лежат 3 главных принципа: 1) сохранение жизни больного; 2) поддержание гликемии на уровне, близком к нормальному; 3) обеспечение "отдыха" β -клеткам [17].

Последний пункт следует рассмотреть подробнее. В эксперименте показано, что экспрессия антигенов, расположенных на поверхности β -клеток, снижается после назначения экзогенного инсулина; таким образом уменьшаются явления инсулита [34] и ограничивается их деструкция [35]. Активно секретирующие клетки более подвержены воздействию аутоантител, чем клетки, вырабатывающие инсулин в режиме умеренной функциональной нагрузки [36]. Именно такие условия создаются при назначении пациентам инъекций инсулина в малых дозах.

Японские ученые провели исследования среди ICA+ больных СД 2 типа, разделив их на 2 группы. 1-я группа получала инъекции инсулина средней продолжительности действия в дозе 3-16 ЕД/сут, 2-я принимала сульфаниламидные препараты. Наблюдение за больными осуществлялось в течение 30 мес. Полученные результаты отразили следующую картину: ICAab исчезли у 4 из 5 пациентов 1-й груп-

пы, во 2-й группе ICAab продолжали определяться у всех больных. Уровень С-пептида после проведения перорального глюкозотолерантного теста по прошествии 6 и 12 мес был значительно выше у больных, находящихся на инсулинотерапии. Во 2-й группе уровень С-пептида прогрессивно снижался. Необходимо также отметить, что за время наблюдения показатели HbA1c оставались неизменными у больных, получавших инсулин, в отличие от пациентов, принимавших сульфаниламиды, у которых уровень HbA1c повысился. Сделан вывод о целесообразности назначения инъекций инсулина в малых дозах пациентам с LADA-диабетом с целью предотвращения развития у них инсулиновой недостаточности [37]. Однако вопрос о механизме участия в этом процессе инсулина остается открытым.

Ряд исследователей, изучающих проблему защиты β -клеток от деструктивного воздействия медиаторов аутоиммунного воспаления у больных СД 1 типа, предполагает, что "агрессивная" инсулинотерапия в дебюте заболевания способна в значительной степени сохранить секреторную функцию β -клеток. У больных СД 1 типа, которым в момент постановки диагноза в течение 2 недель внутривенно вводился инсулин, показаны более высокое содержание постпрандиального С-пептида и более низкий уровень HbA1c на протяжении 1-го года заболевания по сравнению с группой больных СД, которым такая терапия не проводилась [17].

В проведенных мультицентровых исследованиях (DCCT - The Diabetes Control and Complications Trial) доказано преимущество применения интенсифицированной инсулинотерапии в лечении больных СД 1 типа по сравнению с традиционной. Применение интенсифицированной схемы назначения инсулина предохраняет β -клетки от разрушения и продлевает эндогенную секрецию инсулина, что облегчает поддержание гликемии на должном уровне, уменьшает риск возникновения гипогликемий и предупреждает раннее развитие осложнений СД [38]. Результаты данного исследования позволяют сделать заключение о необходимости более раннего назначения интенсифицированной инсулинотерапии больным LADA-диабетом с целью защиты островковых клеток от разрушающего воздействия медиаторов аутоиммунного воспаления.

В заключение данного обзора необходимо отметить следующее:

Поздний аутоиммунный диабет взрослых (LADA) представляет заболевание, патогенетически обусловленное аутоиммунным повреждением клеток островкового аппарата поджелудочной железы, характеризующееся медленно прогрессирующим течением с конечным развитием клинической картины инсулиновой недостаточности.

Основным критерием диагностики LADA-диабета является определение иммунологических маркеров аутоиммунного воспаления - GADab и ICAab.

Выявление пациентов с LADA среди больных СД 2 типа необходимо для более раннего назначения инсулинотерапии с целью предупреждения развития инсулиновой недостаточности.

Назначение малых доз инсулина больным LADA позволяет в значительной степени предохранить β -клетки от повреждающего воздействия медиаторов аутоиммунного воспаления и предотвратить процессы деструкции клеток.

Метод определения GADab позволяет проводить массовые скрининговые исследования в группах риска с целью идентификации больных СД на доклинической стадии заболевания и предупреждения появления инсулиновой зависимости.

Литература

1. Старкова Н.Т. // Клиническая эндокринология: Руководство - М.: Медицина, 1991.
2. Балаболкин М.И. // Эндокринология: - М.: Универсум Пабблишинг, 1998.
3. Greenspan F.S., Baxter J.D. // Basic & Clinical Endocrinology, fourth edition, a LANGE medical book, 1994.
4. Zimmet P.Z., Tuomi T., Mackay I.R., Rowley M.J. et al. // Diabetic Medicine. - 1994. - Vol. 11. - P.299-303.
5. Inukai T., Fujiwara Y., Tayama K. et al. // Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. - 1997. - Vol.105. - P.327-330.
6. Zimmet P.Z. // Diabetes Research and Clinical Practice. - 1996. - 34 Suppl. - P.125-131.
7. Willis J.A., Scott R.S., Brown L.J. et al. // Diabetes Research and Clinical Practice. - 1996. - Vol.33. - P.89-97.
8. Kobayashi T. // Nippon Rinsho. - 1999. - Vol.57(3). - P.607-611.
9. Kobayashi T., Tamemoto K., Nakanishi K. et al. // Diabetes Care. - 1993. - Vol.16(5). - P.780-788.
10. Humphrey A.R.G., Mc Carty D.J., Mackay I.R. et al. // Diabetic Medicine. - 1998. - Vol.15. - P.113-119.
11. Groop L.C., Bottazzo G.F., Doniach D. // Diabetes. - 1986. - Vol.35(2). - P.237-241.
12. Abiru N., Takino H., Yano M., Kawasaki E. et al. // Journal of Autoimmunity - 1996. - Vol.9. - P.683-688.
13. Gleichmann H., Zorcher B., Greulich B. et al. // Diabetologia - 1984. - Suppl.27. - P.90-92.
14. Wan Nazaimoon W.M., Faridah I., Singaraveloo M. et al. // Diabetes Research and Clinical Practice. - 1999. - Vol.43(1). - P.59-66.
15. Tisch R., Yang X.D., Singer S.M. et al. // Nature - 1993. - Vol.366. - P.72-75.
16. Molbak A.G., Christau B. et al. // Diabetic Medicine. - 1994. - Vol.11(7). - P.650-655.
17. Leslie R.D.G., Pozzilli P. // Diabetes Care. - 1994. - Vol.17(10). - P.1214-1219.
18. Niskanen L.K., Tuomi T., Karjalainen J. // Diabetes Care. - 1995. - Vol.18(12). - P.1557-1565.
19. Fukui M., Nakano K., Shigeta H. et al. // Diabetic Medicine. - 1997. - Vol.14. - P.148-152.
20. Groop L., Miettinen A., Groop P.H. et al. // Diabetes. - 1988. - Vol.37(1). - P.99-103.
21. Littorin B., Sundkvist G., Hagopian W. et al. // Diabetes Care. - 1999. - Vol.22(3). - P.409-412.
22. Hatzigeorgaki E., Jaeger C., Maeser E., et al. // Acta Diabetologica. - 1996. - Vol.33(4). - P.291-294.
23. Tuomi T., Groop L.C., Zimmet P.Z. et al. // Diabetes. - 1993. - Vol.42(2). - P.359-362.
24. Turner R., Stratton I., Horton V. et al. // Lancet. - 1997. - Vol.350(9087). - P.1288-1293.
25. Pozzilli P., Visalli N., Buzzetti R. et al. // Metabolism. - 1998. - Vol.47(10). - P.1205-1210.
26. Gottsater A., Landin-Olsson M., Lernmark A. et al. // Diabetes Research and Clinical Practice. - 1995. - Vol.27(2). - P.133-140.
27. Gottsater A., Landin-Olsson M., Fernlund P. et al. // Diabetes Care. - 1993. - Vol.16(6). - P.902-910.
28. Aro A. // Acta Diabetologica Supplement. - 1985. - Vol.275. - P.79-82.
29. Groop L.C., Pelkonen R., Koskimies S. et al. // Diabetes Care. - 1986. - Vol.9(2). - P.129-133.
30. Horton V., Stratton I., Bottazzo G.F. et al. // Diabetologia - 1999. - Vol.42(5). - P.608-616.
31. Tuomi T., Carlsson A., Li H., Isomaa B. et al. // Diabetes. - 1999. - Vol.48(1). - P.150-157.
32. Park Y. // Diabetes Research and Clinical Practice. - 1996. - 34 Supplement. - P.37-43.
33. Thai A.C. // Diabetologia - 1997. - Vol.40(12). - P.1425-1430.
34. Atkinson M.A., Maclaren N.K., Luchetta R. et al. // Diabetes. - 1990. - Vol.39(8). - P.933-937.
35. Aen K., Rygaard J., Josefsen K. et al. // Diabetes. - 1990. - Vol.39(6). - P.697-701.
36. Vlahos W.D., Seemayer T.A., Yale J.F. // Metabolism. - 1991. - Vol.40(8). - P.825-829.
37. Kobayashi T., Nakanishi K., Murase T., Kosaka K. // Diabetes. - 1996. - Vol.45(5). - P.622-666.
38. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // Annals of Internal Medicine. - 1998. - Vol.128(7). - P.517-523.