



УДК 616.379-008.64:616-07

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ МЕДЛЕННО ПРОГРЕССИРУЮЩИМ АУТОИММУННЫМ ДИАБЕТОМ ВЗРОСЛЫХ В СРАВНЕНИИ С БОЛЬНЫМИ КЛАССИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 И 2 ТИПА

Т.М. ТИХОНОВА

*Институт проблем
эндокринной патологии
имени В. Я. Данилевского
НАМН Украины»*

e-mail: tanya_tykhonova@mail.ru

В статье представлены результаты сравнительной оценки клинической характеристики больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых (МПАДВ), сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа. Установлено, что, несмотря на возможность развития МПАДВ в любом возрасте, наиболее характерным для дебюта заболевания является возрастной период от 35 до 54 лет. При этом на этапе манифестации СД больные МПАДВ в среднем по группе достоверно старше больных СД 1 типа и достоверно моложе больных СД 2 типа. ИМТ у больных МПАДВ в среднем по группе определялся достоверно выше, чем аналогичный показатель у больных СД 1 типа, и ниже, чем у больных 2 типа. Наличие избыточной массы тела и даже абдоминального типа ожирения не являются критериями исключения диагноза МПАДВ. Структура сопутствующей патологии у больных МПАДВ сопоставима с таковой у больных СД 2 типа, преобладающими являются сердечно-сосудистые заболевания.

Ключевые слова: медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых, характеристика больных.

В настоящее время сахарный диабет (СД) рассматривается как одна из самых распространенных хронических патологий, заболеваемость которой удваивается каждые 10-15 лет, приобретая характер неинфекционной эпидемии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 г. количество больных СД составит 380 млн и 435 млн – в 2030 г. При этом реальные темпы прироста заболеваемости значительно опережают даже столь удручающие прогнозы статистиков [1]. Трудности своевременной диагностики и адекватной терапии СД непосредственно связаны с неоднородностью патогенетических механизмов его развития и клинических проявлений.

Сейчас не вызывает сомнения концепция гетерогенности СД, а проведенная в последние годы систематизация основных вариантов течения данного эндокринного заболевания способствовала установлению и выделению в качестве подтипа СД 1 типа особой формы СД – медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых (МПАДВ, Latent autoimmune diabetes of the adults – LADA) [2, 3]. К клиническим признакам данной формы СД изначально относили: возраст манифестации заболевания старше 35 лет, нормальный или несколько сниженный индекс массы тела больных [4]. Между тем, результаты последующих исследований свидетельствуют о неоднозначности указанных клинических критериев. Privancka P. и соавторы установили средний возраст манифестации МПАДВ 33,4±2,15 лет, при этом возрастной диапазон дебюта заболевания определялся в пределах от 22 до 44 лет [5]. Полученные данные о возможном развитии данной формы СД у молодых лиц и даже детей явились основанием для выделения, по аналогии с LADA, латентного аутоиммунного диабета молодых (Latent autoimmune diabetes in the young – LADY), указывается также и на рост доли пациентов LADY среди больных СД [6]. Относительно фенотипических особенностей больных МПАДВ данные еще более противоречивы. Результаты исследования Action LADA 7 свидетельствуют о фенотипической идентичности больных СД 2 типа и МПАДВ [7]. В то же время, Privancka P. и соавторы установили среди больных МПАДВ преобладание лиц с нормальной и пониженной массой тела в отличие от СД 2 типа, при котором преобладали больные с нормальным и избыточным весом. В среднем по группе ИМТ у больных МПАДВ не превышал нормальный уровень (24,9 кг/м²) и составлял 22,0±0,55 кг/м², что было достоверно ниже, чем у больных СД 2 типа [5]. Схожесть клинико-фенотипических признаков у больных МПАДВ и СД 1 типа подтверждается и другими исследователями [8]. Противоречат приводимым данным результаты сравнительного анализа антропометрических показателей больных МПАДВ и СД 1 типа в российской популяции, которые указывают на достаточно высокий ИМТ у больных МПАДВ (28,8 кг/м²) в дебюте заболевания, значительно превышающий аналогичный показатель у больных СД 1 типа (21,0 кг/м²; $p < 0,001$), и свидетельствуют о возможном наличии ожирения у определенной части больных МПАДВ [9].

Отмеченные противоречия, по-видимому, связаны с установленной гетерогенностью МПАДВ [10]. В результате ряда исследований, проведенных в различных популяциях, получены доказатель-

ства наличия метаболического синдрома (МС) у определенной части больных с верифицированным диагнозом МПАДВ [11, 12]. Некоторые авторы утверждают о столь выраженной гетерогенности этой группы больных, что предлагают подразделять два типа LADA: LADA-1 тип с клиническим характером течения, присущим для СД 1 типа, и LADA-2 типа с фенотипическими проявлениями СД 2 типа [13].

Таким образом, данные о клинико-фенотипической характеристике больных МПАДВ в настоящее время достаточно противоречивы, что затрудняет выделение лиц с возможным развитием данной формы заболевания на этапе манифестации и своевременную диагностику.

Целью настоящего исследования явилось установление на основании проведенного сравнительного анализа характеристики больных МПАДВ и больных классическими вариантами течения СД 1 и 2 типа значимых клинических признаков больных МПАДВ для оптимизации своевременной диагностики данной формы СД.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 262 больных СД, которые были разделены на 3 группы.

К первой (основной) группе были отнесены 121 больной (52 мужчины и 69 женщин, средний возраст $48,64 \pm 10,03$ лет), у которых по данным клинико-иммунологического исследования был диагностирован МПАДВ. Верификация диагноза осуществлялась с помощью определения антител к цитоплазматическому антигену островков Лангерганса (ICA ab) с использованием набора Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against Islet Cell Antigens (USA: Biomerica), к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD ab) с помощью набора Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against GAD Antigens (USA: Biomerica), к тирозинфосфатазе (IA-2 ab) с использованием набора Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against IA-2A (USA: Medipan). Титр антител расценивался как положительный при превышении оптической плотности исследуемой сыворотки оптической плотности контроля. Контрольную группу составляли репрезентативные по полу и возрасту здоровые лица с неотягощенной наследственностью по СД.

Во вторую группу были включены 60 больных СД 1 типа (35 мужчин и 25 женщин, средний возраст $34,38 \pm 10,88$ лет) с классическим острым началом заболевания, у 15 из них – с развитием пре- и коматозных состояний на этапе манифестации.

К третьей группе были отнесены 81 больной СД 2 типа (36 мужчин и 45 женщин, средний возраст $52,72 \pm 7,21$ лет), назначение которым пероральной сахароснижающей терапии приводило к стойкой суб- или компенсации углеводного обмена.

Вторая и третья группы представляли собой группы сравнения. Диабетический анамнез у всех больных групп наблюдения составлял от 0,5 до 6,5 лет. В большинстве случаев была установлена средняя тяжесть СД. Тяжелое течение заболевания было диагностировано у 18 больных МПАДВ и у 19 больных СД 1 типа.

Наличие и степень ожирения определяли по индексу массы тела (ИМТ), согласно критериям ВОЗ (2000) [14]. ИМТ (индекс Кетле) рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к показателю роста в метрах, возведенному в квадрат. ИМТ от 25,0 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ оценивали как избыток массы тела, от 30,0 до 34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – как ожирение I степени, от 35,0 до 39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – как ожирение II степени, 40,0 и выше – как ожирение III степени. Тип ожирения оценивали по общепринятому индексу ОТ/ОБ (отношение объема талии к объему бедер в сантиметрах). Абдоминальный тип ожирения определяли у женщин при значении индекса ОТ/ОБ больше 0,85, у мужчин – более 0,9. Значение ОТ, характерные для МС, определяли по критериям NCEP – АТР III: более 89 см для женщин и более 102 см для мужчин [15].

Статистический анализ полученных результатов осуществлялся с помощью программ «Biostat» и «STATISTICA V6». С учетом нормального распределения данных рассчитывались среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), стандартная ошибка среднего (m). Достоверность отличий оценивали по критерию Стьюдента (t) с поправкой Бонферрони и с помощью критерия χ^2 .

Результаты. На основании проведенного сравнительного анализа возрастных, антропометрических показателей, а также структуры сопутствующей патологии были получены следующие данные.

Средний возраст манифестации заболевания у больных 1 группы составлял $45,02 \pm 9,96$ лет, у больных 2 и 3 групп наблюдения – $31,75 \pm 11,02$ лет и $48,76 \pm 7,21$ лет, соответственно. Дебют СД 1 типа приходился на молодой возраст и не встречался в старшей возрастной группе, случаев развития СД 2 типа не зафиксировано у лиц до 25 лет. При этом, в отличие от классических вариантов течения СД 1 и 2 типа, манифестация МПАДВ наблюдалась во всех возрастных когортах (табл. 1). Максимальное число больных 1 группы (87 человек) приходилось на возраст от 35 до 54 лет (71,9%).

Таблица 1

Возрастная характеристика больных групп наблюдения при манифестации СД

| Возраст манифестации СД (в годах) | МПАДВ 1 группа (n = 121) | | СД 1 типа 2 группа (n = 60) | | СД 2 типа 3 группа (n = 81) | |
|-----------------------------------|--------------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| <25 | 3 | 2,48 | 18 | 30,0 | - | |
| 25 – 44 | 49 | 40,50 | 34 | 56,67 | 25 | 30,86 |
| 45 – 59 | 62 | 51,24 | 8 | 13,33 | 53 | 65,42 |
| 60 – 75 | 7 | 5,79 | - | | 3 | 3,70 |

Анализ антропометрических показателей свидетельствует, что у больных основной группы наблюдения (1 группа) ИМТ при определении его пределах от 17,99 кг/м² до 40,09 кг/м² в среднем составлял 26,06±4,12 кг/м². У больных 2 группы диапазон данного показателя был от 17,97 кг/м² до 34,34 кг/м² при среднем уровне 23,60±3,40 кг/м². У больных 3 группы при среднем ИМТ 31,64±4,67 кг/м² колебания данного параметра выявлялись от 21,31 кг/м² до 43,21 кг/м².

Для проведения сравнительной оценки частоты избыточной массы тела и ожирения в зависимости от варианта течения заболевания больные каждой из выделенных групп были распределены по уровню ИМТ (табл. 2). С учетом определения коэффициента ОТ/ОБ, 23 больных МПАДВ имели антропометрические маркеры МС.

Таблица 2

Распределение больных в группах по ИМТ

| ИМТ (кг/м ²) | МПАДВ 1 группа (n=121) | | СД 1 типа 2 группа (n=60) | | СД 2 типа 3 группа (n=81) | |
|--------------------------|------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| <18,5 | 1 | 0,83 | 2 | 3,33 | 0 | 0 |
| 18,5-24,9 | 54 | 44,63 | 38 | 63,33 | 6 | 7,41 |
| 25,0-29,9 | 44 | 36,36 | 18 | 30 | 22 | 27,16 |
| 30,0-34,9 | 19 | 15,70 | 2 | 3,33 | 38 | 46,91 |
| 35,0-39,9 | 2 | 1,65 | 0 | 0 | 11 | 13,58 |
| >40,0 | 1 | 0,83 | 0 | 0 | 4 | 4,94 |

Среди сопутствующей патологии у обследуемых лиц преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, значительно реже выявлялась патология почек и желудочно-кишечного тракта (табл. 3). По данным анамнеза изучена также частота сосудистых катастроф (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда).

Таблица 3

Структура сопутствующей патологии у больных групп наблюдения

| Патология | МПАДВ 1 группа (n=121) | | СД 1 типа 2 группа (n=60) | | СД 2 типа 3 группа (n=81) | |
|---|------------------------|-------|---------------------------|------|---------------------------|-------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Сердечно-сосудистые заболевания | | | | | | |
| Гипертоническая болезнь | 62 | 51,24 | 9 | 15,0 | 56 | 69,14 |
| Ишемическая болезнь сердца | 51 | 42,15 | 9 | 15,0 | 43 | 53,07 |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 6 | 4,96 | 1 | 1,67 | 4 | 4,94 |
| Инфаркт миокарда | 2 | 1,65 | | | | |
| Другие заболевания | | | | | | |
| Хронический холецистит (в том числе калькулезный) | 16 | 13,22 | 2 | 3,33 | 10 | 12,35 |
| Хронический пиелонефрит | 11 | 9,09 | 3 | 5,00 | 12 | 9,92 |



Обсуждение результатов. При проведении сравнительного анализа полученных результатов установлено возможное развитие МПАДВ в любом возрастном периоде с максимальной частотой в возрасте от 35 до 54 лет (71,9%). Между тем, средний возраст манифестации МПАДВ, СД 1 и СД 2 типа свидетельствует, что на данном этапе больные МПАДВ в общем по группе были достоверно старше больных СД 1 типа ($t=8,868$; $p<0,05$) и достоверно младше больных СД 2 типа ($t=2,825$; $p<0,05$), что отчасти согласовывается с данными других исследований [16].

Несмотря на то, что при выделении МПАДВ как отдельной формы СД 1 типа, одним из критериев был определен нормальный и/или несколько сниженный ИМТ [4], полученные нами данные относительно среднего уровня ИМТ выше $25,0 \text{ кг/м}^2$ у больных МПАДВ согласуются с результатами последующих исследований, в частности, в российской популяции [9]. При этом ИМТ у больных МПАДВ в среднем по группе был достоверно выше, чем аналогичный показатель у больных СД 1 типа ($t=3,732$; $p<0,05$) и ниже, чем у больных СД 2 типа ($t=9,148$; $p<0,05$).

Среди больных МПАДВ преобладали лица с нормальной (44,63%) и избыточной массой тела (36,36%). Наличие ожирения установлено лишь в 18,18 % случаев. Аналогичное распределение больных по уровню ИМТ наблюдалось во 2 группе, в которой 93,33% больных имели нормальную и избыточную массу тела. В отличие от МПАДВ, при СД 2 типа преобладали лица с повышенной массой тела и ожирением (92,59%). При отсутствии достоверной разницы в частоте повышенной массы тела среди больных МПАДВ и СД 2 типа ($df = 1$; $\chi^2 = 1,473$, $p=0,2250$), ожирение достоверно чаще выявлялось при СД 2 типа, чем при МПАДВ ($df = 1$; $\chi^2 = 44,403$, $p=0,000$).

Полученные нами данные о наличии у 21 больного с верифицированным диагнозом МПАДВ антропометрических кластеров МС, согласуются с результатами ряда исследований, свидетельствующих о фенотипической гетерогенности больных МПАДВ с развитием у определенной части из них МС [11, 12, 13]. Таким образом, наличие избыточной массы тела и даже антропометрических маркеров МС не может явиться критериями исключения диагноза МПАДВ.

Структура сопутствующей патологии у больных МПАДВ была аналогична таковой у больных СД 2 типа. При этом выявлено, что, несмотря на отсутствие достоверной разницы в частоте ишемической болезни сердца среди больных МПАДВ и СД 2 типа ($df = 1$; $\chi^2=1,914$, $p=0,167$), а также значительно большей распространенности гипертонической болезни у больных СД 2 типа, чем при МПАДВ ($df = 1$; $\chi^2=5,682$, $p=0,017$), достоверной разницы, по данным анамнеза, в частоте развития сосудистых катастроф в сравниваемых группах получено не было ($df = 1$; $\chi^2=0,036$, $p=0,850$). С учетом приведенных выше сведений о более молодом возрасте больных МПАДВ по сравнению с больными СД 2 типа, указанные данные подтверждают точку зрения некоторых авторов об изначально агрессивном течении МПАДВ [17].

Выводы:

1. Несмотря на возможность развития МПАДВ в любом возрасте, наиболее характерным для дебюта заболевания является возрастной период от 35 до 54 лет. При этом на этапе манифестации СД больные МПАДВ в среднем по группе достоверно старше больных СД 1 типа и достоверно моложе больных СД 2 типа.
2. ИМТ у больных МПАДВ в среднем по группе определялся достоверно выше, чем аналогичный показатель у больных СД 1 типа, и ниже, чем у больных 2 типа. Наличие избыточной массы тела и даже абдоминального типа ожирения с антропометрическими маркерами МС не являются критериями исключения диагноза МПАДВ.
3. Структура сопутствующей патологии у больных МПАДВ сопоставима с таковой у больных СД 2 типа, при этом преобладающими являются сердечно-сосудистые заболевания.
4. У больных МПАДВ выявлена достаточно высокая частота сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе.

Литература

1. Дедов, И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 6-13.
2. Desai, M. Autoimmune diabetes in adults: lessons from the UKPDS / M. Desai, A. Clark // Diabet. Med. – 2008. – Vol. 25, Suppl. 2. – P. 30-34.
3. Смирнова, О.М. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения / О.М. Смирнова, И.В. Кононенко, И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2008. – № 4. – С. 18-23.
4. Latent autoimmune diabetes mellitus in Adults (LADA): the Role of Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase in Diagnosis and Prediction of Insulin Dependency / P.Z. Zimmet, T. Tuomi, I. R. Mackay [et al.] // Diabetic Medicine. – 1994. – Vol. 11. – P. 299-303.
5. Characteristics and Prevalence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) / P.P. Brahmshatriya, A.A. Mehta, B.D. Saboo, R.K. Goyal // ISRN Pharmacol. – 2012. doi: 10.5402/2012/580202.



6. Latent autoimmune diabetes in the young / S. Zachariah, M.O. Sharfi, S.S. Nussey, G. Bano // *Clin. Med.* – 2008. – Vol. 8 (5). – P. 552-553.
7. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7 / M. I. Hawa, H. Kolb, N. Schloot [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36 (4). – P. 908-13.
8. Djekic, K. Latent autoimmune diabetes of adults is phenotypically similar to type 1 diabetes in a minority population / K. Djekic, A. Mouzeyan, E. Ipp // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97(3). – P. 409-413.
9. Никонова, Т. В. Сахарный диабет 1 типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуно-генетические и гормонально-метаболические аспекты: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.02 / Т. В. Никонова; ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ. – М., 2011. – 38 с.
10. Heterogeneity of Patients With Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Linkage to Autoimmunity Is Apparent Only in Those With Perceived Need for Insulin Treatment: Results from the Nord-Trøndelag Health (HUNT) study / M.A. Radtke, K. Midthjell, T. I. Nilsen, V. Grill // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32 (2). – P. 245-250.
11. Metabolic Syndrome and Autoimmune Diabetes: Action LADA 3 / M. I. Hawa, C. Thivolet, D. Mauricio [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32 (1). – P. 160-164.
12. Bandurska-Stankiewicz, E. Latent autoimmune diabetes in adults – LADA diabetes / E. Bandurska-Stankiewicz, I. Praszkiwicz, L. Surdykowski // *Diabetologia Doswiadczalna i Kliniczna.* – 2006. – Vol. 6, № 4. – P. 173-181.
13. Relation between insulin resistance and glutamic acid decarboxylase antibody titers in latent autoimmune diabetes in adults / X. Li, G. Huang, X. Yan [et al.] // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2010. – Vol. 30 (6). – P. 1247-1249.
14. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Technical report series no. 894. – Geneva : WHO, 2000. – 23 p.
15. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486-2497.
16. Latent autoimmune diabetes in adults in a population-based cohort of Polish patients with newly diagnosed diabetes mellitus / B. Szepietowska, A. Głębicka, U. Puch [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 4, № 8 (3). – P. 491-495.
17. Поздняк, А.О. Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): вопросы и перспективы лечения / А.О. Поздняк // *Мед. альманах.* – 2008. – № 4. – С. 170-172.

DIFFERENTIAL CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SLOWLY PROGRESSIVE AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS (LADA) COMPARED WITH THOSE WITH CLASSIC VERSIONS OF TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

T.M. TYKHONOVA

SI “V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine, Kharkiv

e-mail: tanya_tykhonova@mail.ru

The article presents the results of a comparative evaluation of clinical characteristics of patients with slowly progressive autoimmune diabetes in adults (LADA), type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM). It was found that, despite of the possibility of LADA at any age, the most characteristic of onset of this form of DM is the age period from 35 to 54 years. At the stage of DM manifestation LADA patients group are significantly older than patients with type 1 DM and significantly younger than those with type 2 DM. BMI in LADA patients group was determined significantly higher than that in patients with type 1 DM, and lower – than in type 2 DM patients. The presence of overweight and even abdominal type of obesity are no exclusion criteria for diagnosis of LADA. Structure of comorbidity in patients with LADA is comparable to that in type 2 DM patients. The predominant are the cardiovascular diseases.

Keywords: slowly progressive diabetes in adults (LADA), clinical characteristics of patients.