

Особенности течения латентного аутоиммунного диабета взрослых (LADA)

А. О. ПОЗДНЯК

Казанская государственная медицинская академия

В 1986 г. L. C. Groop и соавт. описали пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которые, несмотря на наличие антител к островковым клеткам, имели сохранную функцию β -клеток. В последующем T. Tuomi и соавт. (1993), P. Z. Zimmet и соавт. (1994) ввели термин LADA (латентный аутоиммунный диабет у взрослых), характеризующийся медленным прогрессированием аутоиммунного процесса и компенсацией заболевания диетой и пероральными сахароснижающими препаратами до назначения инсулинотерапии.

Распространенность LADA достаточно высока. Среди больных сахарным диабетом 2 типа старше 35-40 лет она достигает 10% (M. Wroblewski и соавт., 1998; T. Tuomi и соавт., 1999), а при возрасте менее 35 лет возрастает до 25% (R. Turner и соавт., 1997; H. Borg и соавт., 2003). Международной группой по иммунологии сахарного диабета предложены следующие критерии его выявления: возраст более 30 лет; наличие по крайней мере одного из четырех классов аутоантител, свойственных сахарному диабету 1 типа (ICA — антитела к цитоплазме островковых клеток; GAD — антитела к глутаматдекарбоксилазе; IA-2 — антитела к тирозинфосфатазе; IAA — антитела к инсулину); отсутствие необходимости в инсулинотерапии по крайней мере в течение 6 месяцев с момента постановки диагноза.

В настоящее время описана подобная картина заболевания в детском и подростковом возрасте (при клинических признаках сахарного диабета 2 типа с избытком массы тела). Данные варианты получили название LADY-like (латентный аутоиммунный диабет у юношей, T. Lohmann и соавт., 2000) и LADC (латентный аутоиммунный диабет у детей, Z. Ausan и соавт., 2004). Определение аутоантител к островковым клеткам является определяющим в дифференциальном диагнозе сахарного диабета 2 типа и латентного аутоиммунного диабета у детей с ожирением. Это приобретает особое значение, учитывая различные подходы к лечению данных заболеваний: диетотерапия в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами или раннее начало инсулинотерапии.

Несмотря на обнаружение аутоантител к островковым клеткам как при сахарном диабете 1 типа, так и LADA, между этими заболеваниями имеются определенные отличия. При сахарном диабете 1 типа, как правило, определяются все варианты аутоантител (ICA, GAD, IA-2, IAA), в то время как при LADA выявляются только один или два варианта (в основном, GAD и ICA), IA-2 и IAA обнаруживаются крайне редко (R. G. Naik и соавт., 2003).

В настоящее время актуальным аспектом является оценка функции β -клеток при LADA, что позволит определить, является ли данный вариант сахарного диабета латентным заболеванием или с момента дебюта имеет достаточно агрессивное течение. Исследования в этом направлении будут способствовать разработке четкого алгоритма лечения LADA. В работе G. Stenstrom и соавт. (2005) показано,

что уровень С-пептида натошак при сахарном диабете 1 типа и LADA существенно снижен уже в дебюте заболевания и продолжает прогрессивно уменьшаться в течение последующих трех лет наблюдения (рис. 1). В дальнейшем эта группа исследователей изучила содержание С-пептида в крови после комбинированной пробы с внутривенным введением глюкозы (0,5 г/кг массы) и последующим (через 90 минут) введением глюкагона. В дебюте заболевания уровень С-пептида в ответ на введение глюкозы был значительно выше у больных LADA, чем при сахарном диабете 1 типа (рис. 2). Однако, уже через год и далее концентрация С-пептида была одинаково низкой при обоих вариантах заболевания в ответ на стимуляцию глюкозой. Реакция С-пептида в ответ на последующее введение глюкагона была одинаково снижена при сахарном диабете 1 типа и LADA с момента постановки диагноза и прогрессивно уменьшалась в дальнейшем (рис. 2).

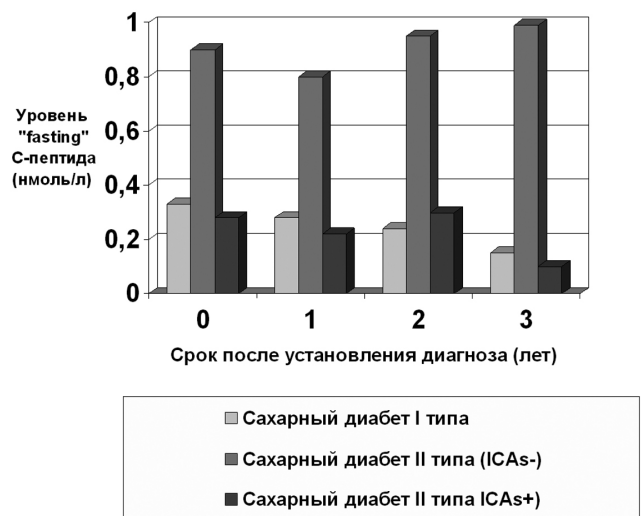


Рис. 1. Содержание С-пептида натошак в зависимости от длительности заболевания

Данные группы пациентов наблюдались в течение 12 лет с момента установления диагноза сахарного диабета. У больных с LADA, имевших два или три варианта аутоантител (ICA, GAD, IA-2), снижение функции β -клеток происходило уже в течение 5 лет, в то время как присутствие только ICA или GAD приводило к более медленному снижению функции β -клеток (в течение 12 лет). Присутствие только IA-2 не приводило к снижению функции островковых клеток (рис. 3).

Общие принципы лечения LADA не отличаются от терапии сахарного диабета 1 типа. Необходимо соблюдение адекватной диетотерапии, при избыточной массе тела рекомендуется ограничение калорий в пище и повышение

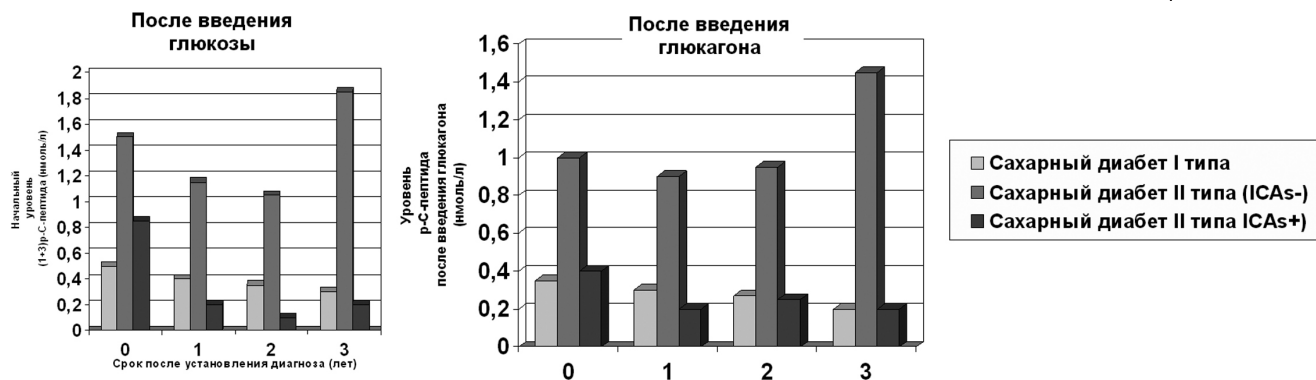


Рис. 2. Комбинированный тест внутривенного введения глюкозы и глюкагона

физической активности. Обсуждается назначение препаратов метформина при избыточной массе тела у данных пациентов. Тиазолидиндионы до настоящего времени не применялись при LADA и не имеют доказательной базы для клинического использования при этом заболевании. Препараты сульфонилмочевины не применяются при LADA, так как они способствуют достаточно быстрому снижению функции β -клеток с последующим назначением высоких доз препаратов инсулина. На сегодняшний день общепринятым является положение о возможно более раннем назначении препаратов инсулина при LADA, что способствует улучшению функции β -клеток и достижению оптимального гликемического контроля. Проведенные исследования не подтверждают иммуномодулирующий эффект инсулина, так как подобные результаты получены и у больных сахарным диабетом 2 типа с отсутствием островковых аутоантител (M. Alvarsson и соавт., 2003). Очевидно, в данном случае определяющим является неспецифическое положительное действие инсулина на глюкозотоксичность.

В настоящее время предлагаются варианты иммуномодулирующей терапии при LADA. Обсуждается применение диазоксид и октреотид, способствующих уменьшению экспрессии антигенов β -клеток, однако при сахарном диабете 1 типа их эффект был незначительным и кратковременным (E. Ortvist и соавт., 2004). Показано благоприятное влияние белков теплового шока (DiaPer277) на эндогенную секрецию инсулина, возможно благодаря сдвигу от Th1-лимфоцитов (уменьшение продукции γ -интерферона) к Th2-лимфоцитам (увеличение образования IL-9, IL-13; I. Raz и соавт., 2001). K. C. Herold и соавт. (2002) исследовали эффект анти-CD3-моноклональных антител при LADA. Было получено увеличение соотношения CD8+/CD4+

клеток, что клинически проявлялось повышением секреции инсулина. Обнадеживающими явились исследования C. D. Agardh и соавт. (2005), в которых продемонстрирована индукция иммунологической толерантности путем подкожного введения антигена островковых клеток GAD65 в средних дозах (20 мкг). Клинически у пролеченных пациентов выявлялось увеличение уровня С-пептида натошак наряду с отсутствием побочных эффектов терапии. Таким образом, выявляются значительные перспективы иммуномодулирующей терапии при LADA, целью которой является сохранение функциональной активности β -клеток в течение длительного времени.

Приведенные результаты исследований указывают на то, что LADA не является латентным, медленно прогрессирующим заболеванием, а имеет достаточно агрессивное течение с момента постановки диагноза, приводящее к достаточно быстрому снижению функции β -клеток. В настоящее время рядом авторов предлагаются новые термины, характеризующие LADA, с исключением понятия «латентный»: ADA (аутоиммунный диабет у взрослых; S. Furlanos и соавт., 2005); ADASP (аутоиммунный диабет у взрослых с медленно прогрессирующим снижением функции β -клеток; G. Stenstrom и соавт., 2005).

ЛИТЕРАТУРА

- Agardh C. D. et al. // J. Diabetes Complications. — 2005. — V. 19. — P. 238-246.
- Alvarsson M. et al. // Diabetologia. — 2004. — V. 47. — Suppl. 1. — P. 56.
- Aycan Z. et al. // J. Pediatr Endocrinol Metab. — 2004. — V. 17. — P. 1565-1569.
- Borg H. et al. // Diabetologia. — 2003. — V. 46. — P. 173-181.
- Groop L. C. et al. // Diabetes. — 1986. — V. 35. — P. 237-241.
- Herold K. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — V. 346. — P. 1692-1698.
- Lohmann T. et al. // Diabetologia. — 2001. — V. 44. — P. 1005-1010.
- Naik R. G. et al. // Rev Endocr Metab Disord. — 2003. — V. 4. — P. 233-241.
- Ortvist E. et al. // Diabetes Care. — 2004. — V. 27. — P. 2191-2197.
- Stenstrom G. et al. // Diabetes. — 2005. — V. 54. — Suppl. 2. — P. 68-72.
- Tuomi T. et al. // Diabetes. — 1993. — V. 42. — P. 359-362.
- Tuomi T. et al. // Diabetes. — 1999. — V. 48. — P. 150-157.
- Turner R. et al. // Lancet. — 1997. — V. 350. — P. 1288-1293.
- Wroblewski M. et al. // Diabetes Care. — 1998. — V. 21. — P. 250-255.
- Zimmet P. Z. et al. // Diabet Med. — 1994. — V. 11. — P. 299-303.

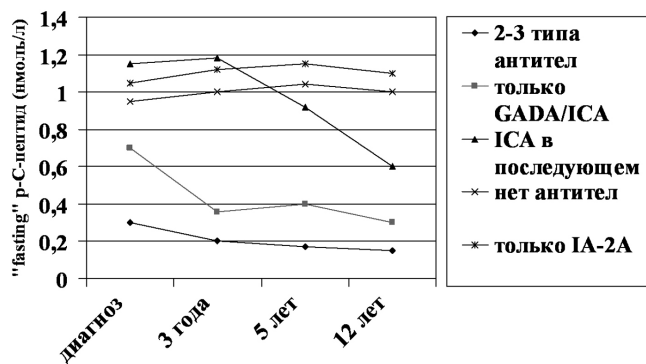


Рис. 3. Концентрация С-пептида натошак в течение 12 лет с момента постановки диагноза СД