

УДК 616.379-008.64-036.15-085

ЛАТЕНТНЫЙ АУТОИММУННЫЙ ДИАБЕТ ВЗРОСЛЫХ (LADA): ВОПРОСЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

А.О. Поздняк, д. м. н., профессор, кафедра эндокринологии, Казанская государственная медицинская академия

В работе приведены результаты исследований, которые указывают на то, что LADA (латентный аутоиммунный диабет у взрослых) не является латентным, медленно прогрессирующим заболеванием, а имеет достаточно агрессивное течение с момента постановки диагноза, приводящее к достаточно быстрому снижению функции β -клеток.

The work demonstrates the research results which show that LADA is not latent slowly progressive treatment. LADA is proved to have aggressive flow since the moment of diagnosis leading to quite fast decrease of β -cells.

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

Распространенность LADA достаточно высока. Среди больных сахарным диабетом 2-го типа старше 35-40 лет она достигает 10% (Wroblewski M. и соавт., 1998; Tuomi T. и соавт., 1999), а при возрасте менее 35 лет возрастает до 25% (Turner R. и соавт., 1997; Borg H. 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-го 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 призна-

ках сахарного диабета 2-го типа с избытком массы тела). Данные варианты получили название LADY-like (латентный аутоиммунный диабет у юношей, Lohmann T. и соавт., 2000) и LADC (латентный аутоиммунный диабет у детей, Aysan Z. 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-го типа, так и LADA, между этими заболеваниями имеются определенные отличия. При сахарном диабете 1-го 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 (Naik R.G. 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 способство-

вать разработке четкого алгоритма лечения LADA. В работе Stenstrom G. и соавт., 2005 показано, что уровень С-пептида натощак при сахарном диабете 1-го 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-го 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-го типа и LADA с момента постановки диагноза и прогрессивно уменьшалась в дальнейшем (рис. 2).

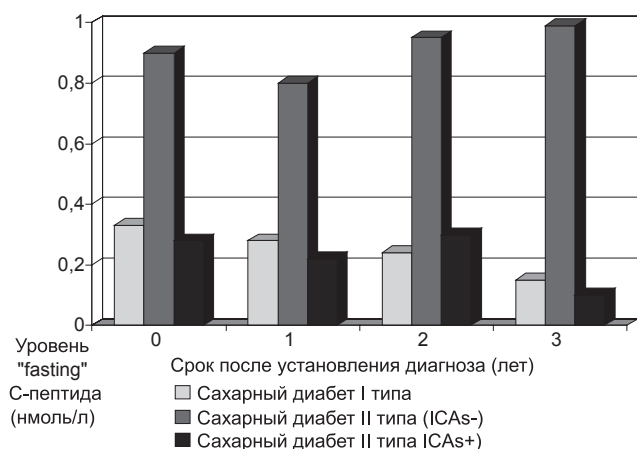


Рис. 1. Содержание С-пептида натощак в зависимости от длительности заболевания.

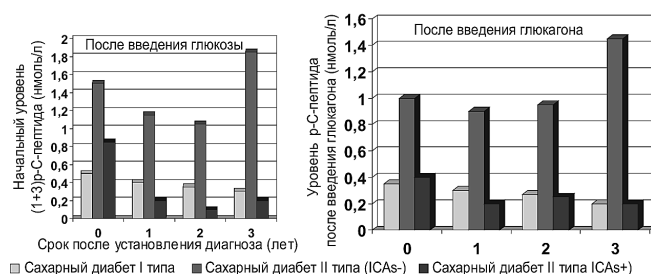


Рис. 2. Комбинированный тест внутривенного введения глюкозы и глюкагона.

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).

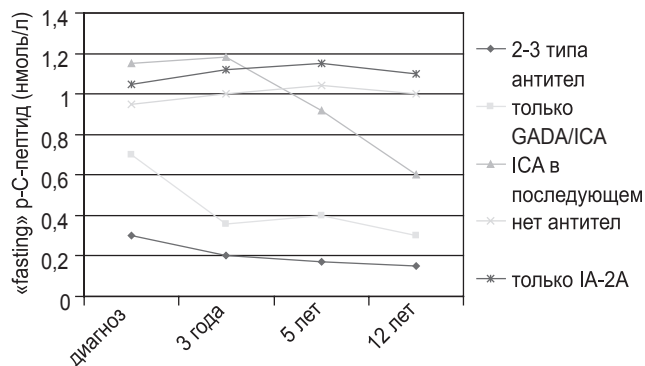


Рис. 3. Концентрация С-пептида натощак в течение 12 лет с момента постановки диагноза СД.

Общие принципы лечения LADA не отличаются от терапии сахарного диабета 1-го типа. Необходимо соблюдение адекватной диетотерапии, при избыточной массе тела рекомендуется ограничение калорий в пище и повышение 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-го типа с отсутствием островковых аутоантител (Alvarsson M. 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 диазоксиды и октреотида, способствующих уменьшению экспрессии антигенов β -клеток, однако, при сахарном диабете 1-го типа их эффект был незначительным и кратковременным (Ortqvist E. и соавт., 2004). Показано благоприятное влияние белков теплового шока (DiaPep277) на эндогенную секрецию инсулина, возможно благодаря сдвигу от Th1-лимфоцитов (уменьшение продукции β -интерферона) к Th2-лимфоцитам (увеличение образования IL-9, IL-13; Raz I. и соавт., 2001). Herold K.C. 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 Agardh C.D. 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 натощак 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; Fourlanos S. и соавт., 2005); ADASP (аутоиммунный диабет у взрослых с медленно прогрессирующим снижением функции β -клеток; Stenstrom G. и соавт., 2005).



ЛИТЕРАТУРА

1. Agardh C.D. et al. Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes // J. Diabetes Complications. – 2005. – v.19. – p. 238-246.
2. Alvarsson M. et al. Effects of insulin vs. glibenclamide in recently diagnosed type 2 diabetic patients // Diabetologia. – 2004. – v.47. – suppl. 1. – p.56.
3. Aycan Z. et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in children with autoimmune thyroiditis and Celiac disease // J. Pediatr Endocrinol Metab. – 2004. – v. 17. – p. 1565-1569.
4. Borg H. et al. Evaluation of the new ADA and WHO criteria for classification of diabetes mellitus in young adults people // Diabetologia. – 2003. – v. 46. – p. 173-181.
5. Groop L.C. et al. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis // Diabetes. – 1986. – v. 35. – p. 237-241.
6. Herold K.C. et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus // N Engl J Med. – 2002. – v. 346. – p. 1692-1698.
7. Lohmann T. et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults // Diabetologia. – 2001. – v. 44. – p. 1005-1010.
8. Naik R.G. et al. Latent autoimmune diabetes in adults // Rev Endocr Metab Disord. – 2003. – v. 4. – p. 233-241.
9. Ortqvist E. et al. Temporary preservation of beta-cell function by diazoxide treatment in childhood type 1 diabetes // Diabetes Care. – 2004. – v. 27. – p. 2191-2197.
10. Stenstrom G. et al. Latent autoimmune diabetes in adults // Diabetes. – 2005. – v. 54. – suppl. 2. – p. 68-72.
11. Tuomi T. et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease // Diabetes. – 1993. – v. 42. – p. 359-362.
12. Tuomi T. et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies // Diabetes. – 1999. – v. 48. – p. 150-157.
13. Turner R. et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes // Lancet. – 1997. – v. 350. – p. 1288-1293.
14. Wroblewski M. et al. Gender, autoantibodies, and obesity in newly diagnosed diabetic patients aged 40-75 years // Diabetes Care. – 1998. – v. 21. – p. 250-255.
15. Zimmet P.Z. et al. LADA: the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency // Diabet Med. – 1994. – v. 11. – p. 299-303.