

УДК 616.379-008.64-074

МОЖНО ЛИ ТОЛЬКО С ПОМОЩЬЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРОГНОЗИРОВАТЬ ИНСУЛИНОЗАВИСИМОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ИЗНАЧАЛЬНО ФЕНОТИПИЧЕСКИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2?

Г.С. Туриев, Северо-Осетинской государственной медицинской академии, г. Владикавказ

Туриев Георгий Сергеевич – e-mail: diacentre@rambler.ru

Цель. Для выяснения того, можно ли прогнозировать трансформацию инсулинопотребного варианта (ИПВ) изначально фенотипического сахарного диабета типа 2 у взрослых (СДВ) к инсулинозависимости только фактом ICA-позитивности, ее наличие сопоставлено с клиническими признаками дефицита инсулина. Материалы и методы. Обследованы 89 больных, нуждающихся в лечении инсулином с целью контроля углеводного метаболизма (ИПВ типа 2), из которых сформированы подгруппы с предполагаемой трансформацией в СД типа 1 (ИПВ типа 2 – Trans) и без таковой (ИПВ типа 2 – non Trans). Использованы два критерия отбора больных. При 1-м (клиническая подгруппа) учитывалось наличие не менее 2 клинических признаков, ассоциированных с дефицитом инсулина, и снижение одного из двух параметров С-пептида, независимо от наличия или отсутствия ICA (ИПВ типа 2 – Trans; n=30). При 2-м (иммунологическая подгруппа) – только ICA-позитивность, без учета клинических данных и результатов определения С-пептида (ИПВ типа 2 ICA+; n=15). В сравниваемых подгруппах клинические признаки [индекс массы тела (ИМТ), наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний (АИЗ) и семейной истории по СД типа 2] сопоставлены с иммунологическими маркерами (ICA, IAA). ICA-позитивными считали больных с титром ICA ≥ 20 ед. Результаты. Когда подгруппа с ИПВ типа 2 с предполагаемой трансформацией к инсулинозависимости была отобрана только по факту ICA-позитивности, без учета иммунологических (клинических, анамнестических, фенотипических) признаков, ассоциируемых с состоянием секреции инсулина, тогда она в половине случаев напоминала классический фенотипический СД типа 2. Заключение. У больных СДВ ICA-позитивность сама по себе ассоциировалась с инсулинозависимостью в меньшей степени, чем оцениваемая по клиническим проявлениям дефицита инсулина и результатам определения С-пептида.

Ключевые слова: LADA, AOD; сахарный диабет у взрослых (СДВ), инсулинопотребный вариант (ИПВ) типа 2; ICA-позитивность.

The aim of this study is to clarify if we can predict the transformation of insulin requirement (IR) phenotypic type 2 DM to insulin dependency by only ICA-positivity, clinical evidences of insulin deficiency with immunological markers were compared. Research design and methods. 89 patients with Adult Onset Diabetes (AOD) who initially presented by phenotype type 2 DM and later received insulin therapy for control (IR type 2 DM) were examined. Two subgroups were compared: the first – with clinical evidences and at least decreasing one of two parameters C-peptide irrespective of presence or absence of ICA (n=30); the second – only with ICA-positivity, without taking into account the clinical evidences and parameters of C-peptide (n=15). The clinical particularities, associated with insulin deficiency, BMI, accompanying autoimmune diseases and family history of type 2 diabetes were compared with immunologic markers (ICA, IAA). Results: When subgroup of IR type 2 DM with expected transformation to insulin dependency were selected only by availability of ICA-positivity without value of non-immunologic evidences associated with insulin secretion status, then in half cases it looked like the phenotypic type 2 DM. Conclusion: In patients with AOD, ICA-positivity itself was associated with insulin dependency at the least degree than evaluated by the clinical evidences of insulin deficiency and data of C-peptide analysis.

Key words: LADA, AOD; IR type 2 DM; immunologic markers; ICA-positivity.

Введение

Аутоиммунный диабет в настоящее время является общепринятым термином для пациентов зрелого возраста [1–3], а Latent Autoimmune Diabetes in Adult (LADA) рассматривается как одна из форм этого заболевания. Как следует из определения LADA, аутоиммунный характер заболевания или непосредственно не связывается с инсулинозависимостью [4], или последняя развивается постепенно, в течение, по крайней мере, 5–6 лет от момента постановки диагноза, и прогрессия аутоиммунного β -клеточного нарушения является мягкой, независимо от присутствия ICA к диагностике диабета [1, 5, 6]. Из этого следует, что в появлении необходимости в лечении инсулином имеют значение и другие, не аутоиммунные факторы, обуславливающие пролонгированную

глюкозотоксичность. Поэтому актуальна оценка ассоциированных с дефицитом инсулина факторов, не связанных с β -клеточной аутоиммунностью: особенностей фенотипа и клиничко-анамнестического течения заболевания. Среди них обсуждаются характер начала: возраст и наличие «острых» симптомов; индекс массы тела (ИМТ) <25 кг/м²; семейная история по аутоиммунным заболеваниям [7–10]. Оценка состояния секреторных резервов β -клеток остается важным критерием диагностики и прогнозирования инсулинозависимости. Вместе с тем, при определении аутоантител у больных с началом заболевания в зрелом возрасте и дифференцировании по уровню тощакового С-пептида, на условно СД типа 1 и СД типа 2, возникают сложности в интерпретации типа диабета в тех случаях, когда наличие или отсутствие

аутоантител увязывали с уровнем С-пептида: при наличии аутоантител и нормальных уровней С-пептида, и наоборот [5, 11–12]. Все это обуславливает важность уточнения такого клинического аспекта: можно ли только с помощью антител-тестирования прогнозировать инсулинозависимость у больных с изначально фенотипическим СД типа 2 и последующей инсулинотерапией с целью контроля? При обнаружении антител-позитивности, в отсутствие других признаков аутоиммунной формы заболевания у больных с фенотипическим СД типа 2, возникает вполне закономерный вопрос – отражает ли аутоантител-позитивность сама по себе (исключительно) наличие аутоиммунной формы заболевания. В этой связи нельзя не учитывать мнение Gale (2005) [13], согласно которому подтвержден LADA только с помощью GAD-антител сомнительно, так как не установлены четкие точки отсчета титра антител.

Цель исследования

Для выяснения того, можно ли прогнозировать трансформацию инсулинопотребного варианта (ИПВ) изначально фенотипического сахарного диабета типа 2 у взрослых (СДВ) к инсулинозависимости только фактом ICA-позитивности ее наличие сопоставлено с клиническими признаками дефицита инсулина.

Материалы и методы

Обследованы 89 больных СДВ, с изначально фенотипическим СД типа 2 с последующей инсулинотерапией с целью приемлемого контроля углеводного метаболизма – инсулинопотребный вариант (ИПВ) типа 2 СДВ. Методология дифференциации СДВ на тип 1 и ИПВ типа 2 с использованием двухэтапного подхода обсуждалась нами ранее [14, 15]. Тип 1 идентифицирован сопоставлением клинических признаков с параметрами С-пептида. Клиническими признаками, ассоциированными с дефицитом инсулина, считали: 1) острое или подострое начало (до 4-х лет) с потерей массы тела не $\geq 10\%$ от исходной; 2) раннее наступление резистентности на ПСС с кетозом или снижение массы тела от исходной на $\geq 10\%$ от исходной; 3) наступление поздней (после 4 лет от момента постановки диагноза) резистентности на ПСС с обязательным снижением массы тела на $\geq 10\%$; 4) эпизоды кетоза. Параметрами С-пептида, ассоциируемыми с дефицитом инсулина, считали: базальный (0') $< 0,24$ пмоль/л и стимулированный (60') $< 0,6$ пмоль/л. ИПВ типа 2 однозначно определялся при отсутствии или наличии не более 2 клинических признаков дефицита инсулина при нормальных обоих параметрах С-пептида (0' $> 0,24$ пмоль/л; на 60' $> 0,6$ пмоль/л). Главным критерием инсулинозависимости (тип 1) считали безальтернативность моноинсулинотерапии, тогда как инсулинопотребности (ИПВ типа 2) – инсулинотерапию с целью приемлемого контроля углеводного метаболизма.

К ИПВ типа 2 условно относили также больных с умеренным снижением одного из двух параметров С-пептида при отсутствии или наличии не более двух клинических признаков дефицита инсулина. Мы предположили, что именно у этой подгруппы больных в дальнейшем течении заболевания может сформироваться инсулинозависимость (трансформация в тип 1) быстрее, чем в подгруппе с неизменными обоими параметрами С-пептида и отсутствием клинических признаков. С целью выявления роли в этом процессе ICA-позитивности из общей группы сформированы под-

группы с предполагаемой их трансформацией в СД типа 1 (ИПВ типа 2 – Trans) и без таковой (ИПВ типа 2 – non Trans). Использованы два критерия отбора больных. При 1-м (клиническая подгруппа) – учитывалось наличие не менее 2 клинических признаков, ассоциированных с дефицитом инсулина и снижение одного из двух параметров С-пептида, независимо от наличия или отсутствия ICA (ИПВ типа 2–Trans; $n=30$). При 2-м (иммунологическая подгруппа) – только ICA-позитивность, без учета клинических данных и результатов определения С-пептида (ИПВ типа 2 ICA+; $n=15$). В сравниваемых подгруппах показатели С-пептида, ICA, IAA сопоставлены с возрастом к диагнозу, длительностью заболевания к появлению резистентности на ПСС и началом лечения инсулином, ИМТ, наличием сопутствующих АИЗ и СД типа 2 у родственников 1-й степени родства. Базальный (0') и стимулированный (на 60') уровни С-пептида определялись в ходе двухчасового теста с пищевой нагрузкой. В сыворотке крови больных определяли наличие и титр аутоантител против антигенов островковых клеток (ICA), антител против инсулина (IAA) стандартным иммунофлюоресцентным методом. Титр ICA в сыворотках определяли путем их последовательных разведений и выражали в международных единицах (JDFU). Антител-позитивными считали больных с титром ICA ≥ 20 ед., IAA $\geq +$.

Статистический анализ данных производили в программе Microsoft Office Excel 2003. Для оценки достоверности различий показателей использовали t-тест Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В таблице 1 проанализированы клинические данные и параметры С-пептида у больных, отобранных по 1-му критерию.

Как видно из табл. 1, в целом, как у женщин, так и у мужчин, доли больных с началом заболевания до 40 лет оказались сопоставимы (29,2% и 33,3%). Среди мужчин с ИПВ типа 2–Trans диабет до 40 лет выявлялся в 2 раза чаще (33,3%), но статистически не достоверно, чем без таковой (15,0%; $p > 0,05$). ИМТ в общей подгруппе ИПВ типа 2–Trans имел тенденцию к достоверно более низкому уровню ($26,3 \pm 0,8$ и $28,3 \pm 0,62$; $p = 0,06$). В подгруппе с ИПВ типа 2–Trans преобладали субъекты без ожирения: 17 : 13 (1,8 : 1), тогда как в подгруппе с ИПВ типа 2–non Trans – с ожирением: 20 : 39 (0,5 : 1). В подгруппе ИПВ типа 2–Trans в целом более выраженным клиническим проявлениям соответствовали достоверно более низкие уровни как базального ($0,4 \pm 0,04$ и $0,77 \pm 0,05$ пмоль/л; $p < 0,001$), так и стимулированного ($0,63 \pm 0,07$ и $1,33 \pm 0,11$ пмоль/л; $p < 0,001$) С-пептида. Эта закономерность выявлялась, прежде всего, у женщин ($0,39 \pm 0,05$ и $0,82 \pm 0,06$ пмоль/л; $p < 0,001$; и $0,6 \pm 0,05$ и $1,4 \pm 0,13$ пмоль/л; $p < 0,001$). При аналогичной тенденции у мужчин параметры как базального ($0,45 \pm 0,12$ и $0,82 \pm 0,06$ пмоль/л; $p = 0,21$), так и стимулированного С-пептида ($0,76 \pm 0,29$ и $1,2 \pm 0,16$ пмоль/л; $p = 0,25$) в подгруппах Trans и non Trans достоверно не различались. В целом, отсутствие семейной истории по СД типа 2 оказалось более свойственной, но статистически не достоверно, больным с ИПВ типа 2–Trans (66,7% и 49,2%; $p = 0,122$). Следует отметить, что эта тенденция выявлена только у женщин (75,0% и 51,3%; $p = 0,061$), но не у мужчин (33,3% и 45,0%; $p > 0,05$).

Сопоставление иммунологических показателей в сравниваемых подгруппах, отобранных по 1-му критерию, представлено в таблице 2.

ТАБЛИЦА 1.

С-пептид (пмоль/л) и клинические признаки, ассоциируемые с инсулинозависимостью у больных с ИПВ типа 2–Trans и non Trans

№ пп	Сравниваемые группы и подгруппы	Возраст к моменту диагноза до 40 лет	ИМТ (M ± m), кг/рост ²	С-пептид (пмоль/л)		Отсутствие семейной истории по СД типа 2
				базальный	стимулированный	
I. Женщины (n=63)						
1.	Trans всего (n=24)	7 (29,2%)	26,8 ± 0,96	0,39±0,05 **	0,6±0,05 **	18 (75,0%) *
2.	ИПВ типа 2-non Trans всего (n=39)	11 (28,2%)	28,6 ± 0,82	0,82± 0,06	1,4± 0,13	20 (51,3%)
II. Мужчины (n=26)						
1.	Trans (n=6)	2 (33,3%)	26,8 ± 0,96	0,45±0,12	0,76±0,29	2 (33,3%)
2.	ИПВ типа 2-non Trans (n=20)	3 (15,0%)	27,7 ± 0,89	0,67±0,1	1,2±0,16	9 (45,0%)
Итого Trans (n=30)		9 (30,0%)	26,3 ± 0,8 *	0,4±0,04 **	0,63±0,07 **	20 (66,7%)
Итого ИПВ типа 2-non Trans (n=59)		14 (23,7%)	28,3 ± 0,62	0,77±0,05	1,33±0,11	29 (49,2%)

Примечание: * – $p < 0,1$ – тенденция к статистической достоверности (точное значение $p < 0,1$ приведено в тексте), ** – $p < 0,001$.

ТАБЛИЦА 2.

Иммунологические показатели у больных с ИПВ типа 2–Trans и – non Trans

№ пп	Сравниваемые группы и подгруппы	ICA (JDFU)		IAA (≥, +)	Частота сопутствующих АИЗ
		M±m	Число случаев ≥ 20 ед. (%)		
I. Женщины (n=63)					
1.	Trans (n=24)	8,54±3,71	5 -20,10%	9 -37,50%	12 -50,00%
2.	ИПВ типа 2 (n=39)	10,5±4,88	5 -12,80%	7 -17,90%	14 -35,90%
II. Мужчины (n=26)					
1.	Trans (n=6)	46,67±25,65	4 (66,7%)**	5 (83,3%)*	2 -33,30%
2.	ИПВ типа 2 (n=20)	1,75±1,1	1 -5,00%	9 -45,00%	2 -10,00%
Итого Trans Total (n=30)		16,17±6,28	9 (30,0%)**	14 (46,7%)*	14 (46,7%) *
Итого ИПВ типа 2 Total (n=59)		7,54±3,28	6 -10,20%	16 -27,10%	16 (27,1%) *

Примечание: * – $p < 0,1$ – тенденция к статистической достоверности; ** – $p < 0,05$ (точное значение $p < 0,1$ и $p < 0,05$ приведено в тексте).

Как следует из данных, представленных в табл. 2, в подгруппе ИПВ типа 2–Trans, в целом, средние титры ICA в сравниваемых подгруппах не отличались: $16,17 \pm 6,28$ и $7,54 \pm 3,28$; $p > 0,05$. Отсутствие достоверных различий средних титров ICA было обусловлено сопоставимостью титров ICA у женщин ($8,54 \pm 3,71$ и $10,5 \pm 4,88$). У 6 мужчин с ИПВ типа 2–Trans средний уровень ICA оказался более чем в 30 раз выше, чем у 20 мужчин в подгруппе с ИПВ типа 2–non Trans, однако различие оказалось статистически не достоверным ($46,67 \pm 25,65$ и $1,75 \pm 1,1$; $p = 0,015$). Высокий титр ICA у мужчин с ИПВ типа 2–Trans сочетался с достоверно более высокой частотой выявления у них ICA в титре ≥ 20 ед. (66,7% и 5,0%; $p = 0,029$). Несмотря на то, что в популяции женщин по частоте ICA в титре ≥ 20 ед. подгруппы ИПВ типа 2–Trans

и non Trans достоверно не различались (20,1% и 12,8%; соответственно), в общей подгруппе с предполагаемой трансформацией к инсулинозависимости ICA выявлялись в 3 раза чаще, чем без таковой (30,0% и 10,2%; $p = 0,043$). IAA в общей подгруппе ИПВ типа 2–Trans выявлялись чаще, чем в подгруппах ИПВ типа 2–non Trans (46,7% и 27,1%; $p = 0,083$ – тенденция к статистической достоверности). При этом, сопоставимо у женщин (37,5% и 17,9%; $p = 0,11$) и у мужчин (83,3% и 45,0%; $p = 0,094$).

ТАБЛИЦА 3.

Средние параметры ($M \pm m$) С-пептида, возраста больных к началу, длительности заболевания и ИМТ у ICA+ и ICA– больных с ИПВ типа 2 СДВ

Группы	С-пептид, пмоль/л		Возраст к моменту диагноза		Длительность диабета к формированию резистентности на ПСС, годы	ИМТ (кг/рост ²)			
	0	60'	$M \pm m$	< 40 лет, %		$M \pm m$	< 27, %	> 27, %	< 27 : > 27
ICA+ n=15	0,68 ± 0,1	0,87 ± 0,14	45,1 ± 2,27	6 -40	11,3 ± 1,71	25,79 ± 1,0	9 (60,0)	6 (40,0)	1,5:1
ICA– n=74	0,64 ± 0,05	1,14 ± 0,09	45,68 ± 0,93	18 (24,3)	8,86 ± 0,78	27,97 ± 0,57	31 (41,9)	43 (58,1)	0,72:1

ТАБЛИЦА 4.

Клинические, гормональные и иммунологические параметры при 1-м и 2-м вариантах отбора больных ИПВ типа 2 с предполагаемой трансформацией к инсулинозависимости

Параметры		1-й вариант (Клинический) ИПВ типа 2–Trans n=30	2-й вариант (Иммунологический) ИПВ типа 2 ICA+ n=15	P
I группа. Клинические				
1. Возраст к началу диабета, в том числе у лиц моложе 40 лет	$M \pm m$	46,0 ± 1,5	45,1 ± 2,27	
	%	9 (30,0)	6 (40,0)	
2. Длительность диабета к формированию резистентности на ПСС	$M \pm m$	8,7 ± 1,4	11,3 ± 1,7	
3. Пол; соотношение женщин и мужчин	Ж : М	24:06:00 (4:1)	10:05 (2:1)	
4. Индекс массы тела (кг/рост ²)	$M \pm m$	26,3 ± 0,8	25,8 ± 1,0	
5. Соотношение лиц без ожирения и с ожирением		17:13 (1,3:1)	8:07 (1,14:1)	
II. С-пептид				
1. Базальный (пмоль/л)	$M \pm m$	0,4 ± 0,04	0,68 ± 0,1	0,02
2. Стимулированный (пмоль/л)	$M \pm m$	0,63 ± 0,07	0,87 ± 0,14	0,092
III. Иммунологические				
1. ICA (JDFU)	$M \pm m$	16,17 ± 6,28	56,0 ± 12,8	0,015
2. IAA (от + до +++)		14 (46,7%)	12 (80,0%)	0,033
3. Частота АИЗ	%	14 (46,7%)	5 (33,3%)	
4. Семейная история по СД типа 2	%	10 (33,3%)	7 (46,7%)	

Какова же роль исключительно ICA-позитивности в прогнозировании инсулинозависимости в будущем для больных с ИПВ типа 2, для которых инсулинотерапия была назначена не по жизненным показаниям, а с целью приемлемого контроля углеводного метаболизма? В таблице 3 представлены параметры С-пептида, возраста к моменту диагноза, его продолжительности к формированию резистентности на ПСС, ИМТ у ICA+ и ICA– больных с ИПВ типа 2 СДВ.

Как видно из таблицы 3, параметры С-пептида, возраст к началу заболевания, длительность заболевания к моменту

резистентности на ПСС у ICA+ и ICA– больных оказались сопоставимы. ИМТ у ICA+ имел тенденцию к более низкому показателю по сравнению с таковыми у ICA– больных: $25,79 \pm 1,0$ и $27,97 \pm 0,57$; $p=0,083$. Среди ICA+ преобладали лица без ожирения, тогда как среди ICA– больных – с ожирением: $1,5 : 0,72=2,08$. У ICA+ больных диабет несколько чаще выявлялся до 40 лет (40,0% и 24,3%), а у ICA–, напротив, в возрасте после 40 лет (75,7% и 60,0%). Соотношение женщин и мужчин у ICA+ и ICA– больных было сопоставимым: $10 : 5 (2 : 1)$ и $53 : 21 (2,52 : 1)$. Полученные данные совпадают с предшествующими, согласно которым лица без ожирения и более молодые к началу заболевания имеют более высокий риск развития инсулинозависимости, по сравнению с более возрастными и с ожирением [16, 17].

Значимость маркеров, ассоциируемых с инсулинозависимостью, сопоставлена при сравниваемых 2 критериях отбора больных с предполагаемой инсулинозависимостью (таблица 4).

В подгруппе с иммунологическим (ИПВ типа 2 ICA+), по сравнению с клиническим (ИПВ типа 2–Trans) вариантом, оказался и больший (но статистически не достоверно) период к резистентности на ПСС ($11,3 \pm 1,7$ и $8,7 \pm 1,4$ года; $p>0,05$), более высокие уровни базального ($0,68 \pm 0,09$ и $0,4 \pm 0,04$ пмоль/л; $p=0,02$) и тенденция к более высокому уровню стимулированного ($1,00 \pm 0,19$ и $0,63 \pm 0,07$ пмоль/л; $p=0,092$) С-пептида. Средний параметр ICA и частота случаев IAA-позитивности в иммунологической достоверно превышал таковой в клинической подгруппе. Детальный анализ подгруппы ICA-позитивных больных показал, что она неоднородна по клиническим проявлениям и состоянию секреторной функции β -клеток. У 8 из них (5 – с ИМТ от 27 до 32,7 и 3 – без ожирения) были нормальными оба показателя С-пептида. У 7 из них ICA в титрах от 20 до 160 JDFU были выявлены к моменту развития резистентности на ПСС, у одного – через 2 года после. Показатели базального С-пептида у них варьировала от 0,67 до 1,42 пмоль/л (в среднем $0,98 \pm 0,13$), а стимулированного – от 0,68 до 1,74 пмоль/л (в среднем $1,41 \pm 0,18$). Только у 7 (5 – без ожирения и 2 – с ИМТ = 27,2; 3 женщины и 4 мужчин) ICA-позитивность сочеталась со снижением одного из параметров [5, 11–12].

Использование клинических и фенотипических признаков для идентификации и прогнозирования LADA вызвала дискуссию [8, 18]. В том же, что касается массы тела, то большинство считает отсутствие ожирения важным фактором, предрасполагающим изначально фенотипический СД типа 2 к инсулинозависимости [17, 19–21]. По нашим данным, в клинической подгруппе с предполагаемой трансформацией к инсулинозависимости преобладали больные без ожирения, тогда как в отобранной по критерию ICA-позитивности соотношение с ожирением и без ожирения оказалось сопоставимым. У женщин с предполагаемой трансформацией к инсулинозависимости выраженным клиническим признакам дефицита инсулина соответствовали достоверно более низкие уровни как базального, так и стимулированного уровней С-пептида. Однако, как по частоте выявляемости диагностически значимого титра ICA, так и по его среднему значению, подгруппы Trans и non Trans не отличались. Мужчины с предполагаемой трансформацией к инсулинозависимости по клиническим данным, параметрам определения С-пептида достоверно не отличались от мужчин без таковой.

Вместе с тем, обращает внимание высокая частота ICA-позитивности именно у них. Это может свидетельствовать о том, что у мужчин факт наличия аутоантител является более важным аргументом в пользу инсулинозависимости, чем у женщин.

Заключение

В целом, в подгруппе с предполагаемой трансформацией к инсулинозависимости, отобранной без учета ICA-позитивности, оказались более низкие уровни как базального, так и стимулированного С-пептида, которые сочетались с клиническими признаками дефицита инсулина. Эта подгруппа по клиническим проявлениям оказалась ближе к типу 1, чем к классическому типу 2. Именно в этой подгруппе преобладали субъекты без ожирения, с меньшим периодом к наступлению резистентности на ПСС и с наличием сопутствующих АИЗ. Только у женщин (существенно преобладающих над мужчинами) предполагаемый переход к инсулинозависимости ассоциировался с отсутствием семейной истории по СД типа 2, а у женщин с ожирением – также и с более молодым возрастом к моменту постановки диагноза. С другой стороны, когда подгруппа с предполагаемой трансформацией к типу 1 была отобрана только по факту ICA-позитивности, без учета клинических признаков, тогда она в половине случаев напоминала классический фенотипический СД типа 2. Именно в иммунологической ICA+ подгруппе, по сравнению с клинической подгруппой ИПВ типа 2–Trans, были достоверно более высокие уровни базального и стимулированного С-пептида, но реже встречались сопутствующие АИЗ. Наши данные согласуются с предшествующими как в том, что субъекты с LADA и типом 2 диабета во многом фенотипически схожи [22], так и в том, что мягкая аутоиммунность, сама по себе, не может быть достаточной причиной особой формы аутоиммунного диабета при отсутствии других факторов, снижающих секрецию инсулина или повышающих инсулинорезистентность [23]. У больных с ИПВ типа 2, в отсутствие клинических проявлений и сохранении пула β -клеток, ICA-позитивность только предполагает появление необходимости в лечении инсулином с целью контроля, а через неопределенный период, возможно, и формирования инсулинозависимости.



ЛИТЕРАТУРА

1. Stenstrom G, Gottseger A, Bakhtadze E, Berger B et al. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Definition, Prevalence, β -Cell Function, and Treatment. Diabetes, 2005. Dec; 54. Suppl.2:S62–72.
2. Fourlanos S., Dotta F., Greenbaum C. J., Palmer J. P. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. Diabetologia, 2005; 48:2206–2212.
3. Naik R.G., Brooks-Worrell B.M., Palmer J.P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. The Journal of Endocrinology & Metabolism 2009; 94 (12):4635–4644.
4. Perrone A, Sperduti L, Magliocco C, Marchini C et al. Relationship between the obstructive sleep apnea syndrome and internal medicine Ann Ital Med Int 2004;19(1):43–9.
5. Stenstrom G., Berger B., Borg H. et al. HLA-DQ Genotypes in Classic Type 1 Diabetes and in LADA. Am. J. Epidemiology 2002; 156: 787–796.
6. Borg H, Gottsa A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-Year Prospective Study of the Relationship Between Islet Antibodies and β -Cell Function At and After the Diagnosis in Patients With Adult-Onset Diabetes. Diabetes 51:1754–1762, 2002.
7. Mayer A, Fabien N, Gutowski MC, Dubois V et al. Contrasting cellular and humoral autoimmunity associated with latent autoimmune diabetes in adults. European Journal of Endocrinology 2007, 157(1): 53–61.
8. Davies H., Brophy S., Fielding A., Bingley P. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in South Wales: incidence and characterization. Diabetic Medicine 2008, 25 (11): 1354–1357(4).

9. Appel S.J., Wadas T.M., Rosenthal R.S., Ovalle F. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA): An often misdiagnosed type of diabetes mellitus. *J Am Acad Nurse Pract.* 2009; 21(3):156-9.
10. McDougal J.B., Shubrook JHB. Latent Autoimmune Diabetes of the Adult (LADA): a case report of a misunderstood form of diabetes. *Osteopathic Family Physician* 2009; 1(1):9-11.
11. Bell DSH, Ovalle F. The Role of C-Peptide Levels in Screening for Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *American Journal of Therapeutics* 2004; 11(4):308-311.
12. Palmer J.P., Hampe C.S., Chiu H. et al. Is Latent Autoimmune Diabetes in Adults Distinct From Type 1 Diabetes or Just Type 1 Diabetes at an Older Age? *Diabetes* 2005; 54: S62-S67.
13. Gale E.A.M. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia* 2005; 48: 2195-2199
14. Туриев Г.С., Аметов А.С., Смирнова В.Ю. и др. Проблемы дифференциальной диагностики и прогнозирования развития сахарного диабета у взрослых. 1. Гетерогенность популяции больных неинсулинозависимым диабетом. *Клиническая медицина* 1997; 3: 26-29.
15. Туриев Г.С., Аметов А.С., Кондратьев Я.Ю., Тимофеев А.В. Проблемы дифференциальной диагностики сахарного диабета у взрослых: оценка иммуногенетических маркеров инсулинозависимости. *Клиническая медицина*, 2004, № 1, с. 47-52.
16. Дедов И.И., Фадеев В.В. Введение в клиническую диабетологию. (Руководство для врачей). М: Берер; 1998. 200.
17. Brunetti P. The lean patient with type 2 diabetes: characteristics and therapy challenge. *International Journal of Clinical Practice* 2007; 61(153); 3-9.
18. Furlanos S., Harrison L.C. and Colman P.G. A Clinical Screening Tool Identifies Autoimmune Diabetes in Adults. Response to Davis et al. *Diabetes Care* 2006; 29:2560-2561.
19. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986; 35:237-241.
20. Rosenbloom Arlan L. Obesity, Insulin Resistance, -Cell Autoimmunity, and the Changing Clinical Epidemiology of Childhood Diabetes. *Diabetes Care* October 2003; 26 (10): 2954-2956.
21. Vaag A. and Lund S.S. Non-obese patients with type 2 diabetes and prediabetic subjects: distinct phenotypes requiring special diabetes treatment and (or) prevention? *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2007; 32(5): 912-920.
22. Radtke MA, Midthjell K, Lund Nilsen TI, and Grill V. 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. *Diabetes Care* February 2009 vol. 32 no. 2 245-250.
23. Lundgren VM, Isomaa B, Lyssenko V, Laurila E, et al. and for the Botnia Study Group. GAD Antibody Positivity Predicts Type 2 Diabetes in an Adult Population. *Diabetes* February 2010; 59(2):416-422.