

Латентный аутоиммунный диабет – сахарный диабет 1,5 типа?

Н.Э.Хачатурян✉

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С.Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86;

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉nanel8@list.ru

В настоящее время широко изучается один из вариантов течения аутоиммунного сахарного диабета – медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых (латентный аутоиммунный диабет взрослых – latent autoimmune diabetes of adults, LADA). Он сопровождается нетипичной клинической картиной как для классического сахарного диабета типа 1, так и для типа 2. Несмотря на наличие положительных аутоантител, LADA характеризуется медленными темпами аутоиммунной деструкции, в связи с чем потребность в инсулинотерапии возникает не сразу. В предлагаемой статье мы попытались разобраться, к какому типу сахарного диабета по своему течению LADA ближе. Также освещается роль самоконтроля гликемии у пациентов с LADA.

Ключевые слова: латентный аутоиммунный диабет взрослых, самоконтроль гликемии, сахарный диабет, глюкометр.

Для цитирования: Хачатурян Н.Э. Латентный аутоиммунный диабет – сахарный диабет 1,5 типа? CardioSomatika. 2018; 9 (2): 31–35. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.31-35

Latent autoimmune diabetes – a diabetes mellitus 1,5 type?

N.E.Khachaturyan✉

A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86;

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉nanel8@list.ru

Abstract

Currently, one of the variants of the current autoimmune diabetes mellitus is widely studied – it is a slowly progressing autoimmune diabetes of adults (latent autoimmune diabetes of adults, LADA). It is accompanied by an atypical clinical picture for both classical type 1 diabetes mellitus and type 2. Despite the presence of positive autoantibodies, LADA is characterized by a slow rate of autoimmune destruction, and therefore the need for insulin therapy does not appear immediately. In the proposed article, we tried to figure out which type of sugar diabetes by its course LADA is closer. Also, the role of self-monitoring of glycemia in patients with LADA is highlighted.

Key words: latent autoimmune diabetes of adults, self-control of glycemia, diabetes mellitus, glucometer.

For citation: Khachaturyan N.E. Latent autoimmune diabetes – a diabetes mellitus 1,5 type? Cardiosomatics. 2018; 9 (2): 31–35. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.31-35

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1].

В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 422 млн больных СД. Распространенность диабета среди людей старше 18 лет возросла с 4,7% в 1980 г. до 8,5% в 2014 г. [1]. СД характеризуется гипергликемией, которая не вызывает затруднений в диагностике, однако в последнее время все чаще встречаются формы СД, которые сразу сложно отнести к СД типа 1 (СД 1) или СД типа 2 (СД 2). По международной статистике, около 30% больных в дебюте заболевания остаются неклассифицированными. Открытие и возможность использовать в диагностике определения аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (At-GAD) изменили картину. Помимо СД 1 и СД 2 в течение одного-двух последних десятилетий стали все чаще вы-

являться случаи «неклассической» манифестации СД 1 и СД 2. Речь в первую очередь идет о вариантах СД, получивших обозначения Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY и Latent Autoimmune Diabetes in Adults – LADA.

LADA – латентный аутоиммунный СД у взрослых, симптомы и начальное течение которого соответствуют клинической картине СД 2, но притом этиология лежит ближе к СД 1: обнаруживаются At-GAD и антитела к β-клеткам поджелудочной железы (как и при СД 1). По оценкам, в разных популяциях от 6 до 50% пациентов с диагнозом СД 2 на самом деле поражены LADA. Возможно, LADA представляет собой «мягкий» край спектра проявлений СД 1 [2, 3].

В 1993 г. T.Tuomi и соавт. [4] обследовали 102 пациента в возрасте старше 35 лет и с длительностью диабета, диагностированного как СД 2, более 6 мес, у которых появление симптомов заболевания не сопровождалось кетозом и не требовало применения инсулинотерапии. Во время обследования было выявлено, что у 33 (32,4%) пациентов определялся низкий уровень С-пептида в ответ на стимуляцию глюкагоном, что свидетельствовало о наличии у них абсолютного дефицита секреции инсулина. Не-

Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}, %. Адаптировано И.И.Дедов и соавт. [15]

Критерий	Возраст		
	молодой	средний	пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии*	<6,5	<7,0	<7,5
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии*	<7,0	<7,5	<8,0

*Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек III стадии и выше, деменция.

Таблица 2. Рекомендуемые значения пре- и постпрандиальной глюкозы плазмы. Адаптировано И.И.Дедов и соавт. [15]

HbA _{1c} , %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

Таблица 3. Режимы работы глюкометра Контур Плюс

Основной режим (L1)	Расширенный режим (L2)
Краткая информация о повышенных и пониженных значениях за последние 7 дней (HI-LO)	Краткая информация о повышенных и пониженных значениях за последние 7 дней (HI-LO)
Среднее значение за 14 дней	Среднее значение за 7, 14, 30 дней
Память, вмещающая результаты 480 измерений	Память, вмещающая результаты 480 измерений
	Метки «до еды» и «после еды»
	Среднее значение до и после еды за 30 дней
	Настраиваемые напоминания о проведении тестирования через 2,5; 2; 1,5; 1 ч
	Личные настройки высоких и низких значений

маловажным был тот факт, что у 76% (25 из 33) больных СД с дефицитом инсулина были выявлены Ат-GAD, которые являются маркером аутоиммунно-го инсулита, а среди больных СД без дефицита инсулина эти антитела обнаруживались только в 12% (8 из 69) случаев. В 1994 г. эти же авторы [5] обследовали 65 пациентов, у которых первичная манифестация диабета произошла во взрослом возрасте (старше 30 лет) и у которых не было ожирения. Из этих 65 пациентов с диагнозом СД 2 инсулинотерапия требовалась 19 (29,2%). По полученным результатам обследования было выявлено, что у всех пациентов, находящихся на инсулинотерапии, постпрандиальное содержание С-пептида в сыворотке крови было существенно ниже, чем у пациентов, не нуждавшихся в инсулинотерапии. Более того, у 73,7% пациентов среди тех, кто получал инъекции инсулина, были обнаружены Ат-GAD65 (против 4,3% среди пациентов, не нуждавшихся в инсулине). Результаты этих двух работ позволили авторам сделать вывод, что часть пациентов с «СД взрослых» имеют не СД 2, а медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет, патогенетически близкий к классическому СД 1.

В 1995 г. P.Zimmet [6] предложил термин «латентный аутоиммунный диабет взрослых» (LADA) для описания группы пациентов, которые имели клинические проявления СД 2, позитивные антитела к компонентам β-клеток (Ат-GAD, Islet Cell Autoantibodies – ICA и др.) и при манифестации заболевания у которых отсутствовали кетоацидоз и потеря массы тела.

Было описано множество исследований подобных групп пациентов – с фенотипом СД 2 и наличием антител. В 2006 г. S.Fourlanos и соавт. описали 5 параметров, достоверно чаще встречающихся при LADA по сравнению с СД 2:

- Дебют заболевания до 50 лет.
- Острая симптоматика (полиурия, полидипсия, потеря массы тела).
- Индекс массы тела (ИМТ) < 25 кг/м².
- Наличие аутоиммунных заболеваний у пациента.
- Наличие аутоиммунных заболеваний в семье пациента [7].

Однако, несмотря на описанное предположение о развитии LADA у пациентов с нормальным ИМТ, в литературе встречаются исследования, посвященные инсулинорезистентности при LADA. Одно из таких исследований описали M.Behme и соавт. в 2003 г. В своей работе они определили, что показатели инсулинорезистентности (индекс HOMA) были практически равными при LADA и длительно текущем СД 1, но выше, чем при СД 1 в дебюте заболевания, а также значительно ниже чем при СД 2 [8].

В 2007 г. S.Carlsson и соавт. проанализировали возраст, избыточную массу тела, низкую физическую активность и заболеваемость LADA у 38 800 мужчин и женщин, наблюдавшихся в 1984–1986 гг. и 1995–1997 гг. Также сравнили перечисленные факторы со случаями СД 2 (n=738) и «классического» СД 1 (n=18). Пациенты, классифицированные как имеющие LADA (n=81), имели Ат-GAD и не получали инсулинотерапию. По результатам исследования выявлено, что число пациентов взрослого возраста с избыточной массой тела и низкой физической активностью, имеющих LADA и СД 2, было почти одинаковым. ИМТ ≥ 30 кг/м² сильно ассоциировался с LADA и СД 2, но не с СД 1. Аналогичным образом, возраст (< 60 лет) был важным фактором риска для LADA, СД 2, но не для СД 1. Низкая физическая активность была связана с повышенным риском как LADA, так и СД 2. Таким образом, S.Carlsson и соавт. считают, что возраст, избыточная масса тела и низкая физическая активность являются факторами риска развития как СД 2, так и LADA [9].

В 2010 г. B.Nambam и соавт. предположили, что LADA можно классифицировать на тип 1 и тип 2 в зависимости от титра At-GAD. Пациенты с высоким титром At-GAD, имеющие фенотипические сходства с СД 1 (кетозидоз, более низкий уровень С-пептида, ИМТ и инсулинорезистентности), относятся к LADA типа 1. Пациенты с более низким титром At-GAD, имеющие фенотипические сходства с СД 2 (более высокий уровень С-пептида, ИМТ и инсулинорезистентности), классифицируются как пациенты с LADA типа 2 [10].

В настоящее время одним из основных направлений современных исследований, посвященных LADA, является проблема предотвращения развития инсулиновой недостаточности. По результатам многолетних исследований [11–14] сделан вывод о целесообразности назначения инъекций инсулина в малых дозах пациентам с LADA с целью предотвращения развития у них инсулиновой недостаточности. Тем самым назначение интенсифицированной схемы инсулинотерапии 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.

Как и при любом типе СД, пациентам с LADA подбирается индивидуальный целевой показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Выбор индивидуальных целей лечения заболевания зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии [15] (табл. 1). Этим показателям HbA_{1c} будут соответствовать следующие уровни пре- и постпрандиальной глюкозы плазмы (табл. 2) [7].

Для достижения целевых показателей гликемии, подбора адекватных доз инсулина рекомендуется регулярный (не менее 4 раз в сутки) самоконтроль гликемии (СКГ), который важен как для пациента, так и для врача. С одной стороны, СКГ вовлекает пациента в процесс лечения, а с другой – позволяет оценить эффективность сахароснижающей терапии.

Для пациентов с LADA СКГ важен по ряду причин:

- Коррекция доз инсулинотерапии, с учетом принятого количества углеводов.
- Профилактика гипогликемии, которую могут спровоцировать различные состояния и заболевания: прием недостаточного количества углеводов, пропуск своевременного приема пищи, физическая активность, стресс, прием алкоголя, автономная нейропатия.
- Профилактика гипергликемий, которую могут спровоцировать интеркуррентные заболевания, травмы, неправильный расчет доз препаратов инсулина перед приемом пищи.

В свою очередь, для врача результаты гликемии, полученные при СКГ, являются основным источником информации для решения вопроса о дальнейшей коррекции сахароснижающей терапии или дополнительном обучении пациента.

СКГ, проводимый в домашних условиях, обязательно должен включать измерение гликемии крови натощак, препрандиальной и постпрандиальной гликемии (ППГ). Следует подчеркнуть важность контроля ППГ. Принято считать, что ППГ непосредственно влияет на развитие как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений. Повышение уровня ППГ наблюдается даже у пациентов с целевым уровнем HbA_{1c} . С целью оценки ППГ пациентам реко-

мендуется проводить СКГ не только натощак, но и через 2 ч после приема пищи. Все данные, полученные при СКГ, пациент должен вносить в дневник самоконтроля и демонстрировать потом врачу.

СКГ подразумевает определенную кратность систематических измерений уровня глюкозы крови и является важным ориентиром, используемым как врачом, так и пациентом для оценки результата лечения и его коррекции при необходимости. По результатам СКГ можно судить об индивидуальных закономерностях изменения гликемии под действием различных факторов. Только путем анализа результатов СКГ возможно адаптировать сахароснижающую терапию, поведение пациента, его диету и другие аспекты жизни для длительного поддержания оптимальных показателей гликемии.

В соответствии с российскими Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД от 2017 г. [15], СКГ у пациентов, находящихся на интенсифицированной инсулинотерапии, должен проводиться не менее 4 раз ежедневно.

Самоконтроль глюкозы при помощи глюкометров

Перейдем к вопросу о выборе индивидуального устройства для СКГ. В настоящее время для СКГ используются специальные приборы – глюкометры. Существует огромное количество глюкометров, и среди такого многообразия встает вопрос о выборе оптимального прибора. Главными критериями выбора являются простота и удобство в использовании, быстрота работы и достоверность полученных данных. Не менее важным критерием является доступность тест-полосок. Всеми этими качествами обладает глюкометр Контур Плюс (Contour Plus). Разработанная в глюкометре Контур Плюс система контроля уровня глюкозы в крови позволяет максимально упростить для пациентов процесс измерения.

Основными особенностями глюкометра Контур Плюс являются:

1. Соответствие стандарту ISO 15197:2013 [16], по требованиям которого при концентрации глюкозы в крови ниже 5,6 ммоль/л 95% измеренных значений глюкозы должны укладываться в диапазон $\pm 0,83$ ммоль/л, а при концентрации глюкозы 5,6 ммоль/л и более 95% измеренных значений глюкозы должны укладываться в диапазон $\pm 15\%$. Глюкометр Контур Плюс (Contour Plus) отвечает этому стандарту: по данным исследования, число результатов измерений, соответствующих требованиям ISO 15197:2013 г., составляет 600 из 600 (100%) [16].
2. Мультиимпульсная технология и новый патентованный алгоритм, повышающие точность измерений.
3. Технология «Без кодирования», не требующая цифрового кода или установки кодового чипа при начале использования нового флакона с тест-полосками (каждая тест-полоска содержит в себе специальный кодирующий электрод).
4. Технология «Второй шанс» позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в течение 30 с в случае ее недозаполнения.
5. Быстрое время измерения уровня глюкозы в крови для приборов такого класса (5 с) и широкий диапазон рабочих температур от 5 до 45°C.
6. Память на 480 результатов.
7. Большой экран удобен для пациентов, в том числе со сниженным зрением, которых немало среди пациентов с СД.

8. Расширенный температурный режим хранения тест-полосок. Тест-полоски данного глюкометра содержат фермент (ФАД-глюкозодегидрогеназа), устойчивый к действию неглюкозных сахаров (за исключением ксилитозы) и кислорода, и новый патентованный медиатор, обладающий выраженной селективностью и стабильностью, что обеспечивает высокую точность измерений и возможность хранения тест-полоски в широком диапазоне температур от 0 до 30°C.

Глюкометр имеет 2 режима работы: основной (L1) и расширенный (L2) режим (табл. 3).

Заключение

Таким образом, LADA – заболевание, патогенетически обусловленное аутоиммунным повреждением клеток островкового аппарата поджелудочной железы, характеризующееся медленно прогрессирующим течением с конечным развитием инсулиновой недостаточности. Наличие иммунологического маркера аутоиммунного заболевания, а именно АТ-GAD, является основным критерием диагностики LADA. Учитывая данные о наличии LADA типа 2, выявление пациентов с LADA среди больных СД 2 необходимо для более раннего назначения инсулинотерапии с целью предупреждения развития инсулиновой недостаточности.

Литература/References

1. Глобальный доклад по диабету ВОЗ, 2016. / *Global'nyi doklad po diabetu VOZ, 2016. [in Russian]*
2. Landin-Olsson M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann NY Acad Sci* 2002; 958: 112–6.
3. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (5): 1654–9.
4. Tuomi T, Groop L, Zimmet PZ, Merrill J et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42: 359–62.
5. Tuomi T, Zimmet P, Mackay IR et al. Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults (LADA): the Role of Antibodies to Glutamic

Acid Decarboxylase in Diagnosis and Prediction of Insulin Dependency. Diabetes 1994; 11: 299–303.

6. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 1995; 18: 1050–64.
7. Fourlanos S, Perry C, Stein MS et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29 (5): 970–5.
8. Behme MT, Dupre J, Harris SB et al. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1005: 374–7.
9. Carlsson S, Midtthjell K, Tesfamariam MY et al. Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes in adults: results from the Nord-Trøndelag health study. *Diabetologia* 2007; 50 (1): 55–8.
10. Nambam B, Aggarwal S, Jain A. Latent autoimmune diabetes in adults: A distinct but heterogeneous clinical entity. *World J Diabetes* 2010; 1 (4): 111–5.
11. Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C et al. b-cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: a 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol* 2011; 164 (2): 239–45.
12. Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A et al. Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): preliminary report. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1005: 362–9.
13. Takino H, Yamasaki H, Sera Y et al. The preliminary report from the nation-wide prevention study for type 1 diabetes initially diagnosed as type 2 in Japan. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 334–5.
14. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 622–6.
15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. Вып. 8. М., 2017. / *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nykh sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi. Vyp. 8. M., 2017. [in Russian]*
16. Caswell M et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2015; 3: 1–7.

Сведения об авторе

Хачатурян Нане Эдуардовна – врач-эндокринолог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логонова»; ст. лаборант каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: nane18@list.ru