

# Клинические, иммунологические и генетические особенности медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета

И.В. Кононенко, О.М. Смирнова

ГУ Эндокринологический научный центр  
(дир. — акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

**В** типичных случаях определение типа сахарного диабета (СД) не вызывает диагностических трудностей. Считается, что СД типа 1 развивается у молодых пациентов («ювенильный» тип) и характеризуется острым началом с развитием кетоацидоза и быстро ухудшающимся состоянием больного. СД типа 2 более характерен для «полных» пожилых больных, при этом компенсация углеводного обмена достигается соблюдением диеты и назначением пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП). Однако довольно часто вопросы о типе СД возникают при развитии заболевания в возрасте 30–50 лет, при нетипичной клинической картине СД типа 2, например, у худых больных [12], пожилых больных с кетонурией, при ранней неэффективности ПССП [33].

Основная идея, предложенная Т. Kuzuya и А. Matsuda и лежащая в основе современной классификации СД, — это четкое выделение этиологического фактора развития СД [27]. При этом дефект или процесс, ведущий к СД, может быть определен на любой стадии заболевания, в том числе и на доклинических стадиях. Авторы предлагают различать этиологические критерии и критерии, определяющие степень дефицита или действия инсулина. Согласно классификации [11, 34], в основе развития СД типа 1 лежит деструкция  $\beta$ -клеток и абсолютная инсулиновая недостаточность. Разрушение  $\beta$ -клеток в большинстве случаев среди европейской популяции имеет аутоиммунную природу и обусловлено врожденным отсутствием или потерей толерантности к аутоантигенам  $\beta$ -клеток. У ряда пациентов признаки аутоиммунного процесса отсутствуют, и эти случаи классифицируются как идиопатический СД типа 1 [11, 34]. В основе СД типа 2 предполагают наличие периферической инсулинорезистентности, которая сочетается с дефектом секреции инсулина.

Ранние стадии доклинического периода СД типа 1 характеризуются появлением клонов аутореактивных Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины, что приводит к разрушению  $\beta$ -клеток. В качестве первичных аутоантигенов, вызывающих при определенных условиях пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов, рассматривают инсулин, глутаматдекарбоксилазу, heat-shock protein 60, фогрин. В ответ на разрушение  $\beta$ -клеток плазматические клетки секретируют аутоантитела к различным антигенам  $\beta$ -клеток, которые не принимают непосредственного участия в аутоиммунной реакции. Данные аутоантитела относятся к классу Ig G и рассматриваются как иммунологические маркеры  $\beta$ -клеточной деструкции [3, 30]. Выделяют островково-клеточные аутоантитела (ICA, совокупность аутоантител к различным

цитоплазматическим антигенам  $\beta$ -клеток); специфические только для  $\beta$ -клеток аутоантитела к инсулину, к изоформам глутаматдекарбоксилазы с молекулярной массой 65 000 и 67 000 (GAD 65, GAD 67), к фосфотирозинфосфатазе (IA-2), фогрину. Аутоантитела к антигенам  $\beta$ -клеток являются важнейшими маркерами аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток и их появление при типичном СД типа 1 задолго предшествует развитию клинической картины СД [2]. Аутоантитела к островковым клеткам появляются в сыворотке за 5–12 лет до клинических проявлений СД, их титр увеличивается на поздней стадии доклинического периода. Было обнаружено влияние на уровень антител и, следовательно, на степень аутоиммунного процесса таких факторов, как возраст дебюта заболевания, пол, этническая принадлежность [24, 54, 57]. При СД типа 1 было показано, что в отличие от ICA, IAA аутоантитела к GAD могут персистировать в течение 40 лет от момента постановки диагноза.

СД типа 1 среди взрослого населения встречается чаще, чем было принято считать ранее [56]. В 60% случаев СД типа 1 развивается после 20 лет. Дебют СД у взрослых может иметь различную клиническую картину. Описано асимптоматическое развитие СД типа 1 [16] у лиц (родственники больных СД типа 1 первой и второй степени родства) с положительным титром аутоантител к  $\beta$ -клеткам, когда диагноз СД был поставлен только по результатам перорального глюкозотолерантного теста (глюкоза натощак соответствовала нормальным значениям).

Классический вариант течения СД типа 1 с развитием состояния кетоацидоза в дебюте заболевания также встречается во взрослой популяции. Описано развитие СД типа 1 во всех возрастных группах, вплоть до девятой декады жизни [60]. Однако дебют СД типа 1 у взрослых может иметь клиническую картину, сходную и с клинической картиной дебюта СД типа 2.

Предположения о существовании особого варианта течения СД типа 1 у взрослых впервые возникли в середине 80-х годов. L. Groop и соавт. [17] опубликовали данные о высокой частоте встречаемости аутоантител к цитоплазматическому антигену  $\beta$ -клеток у взрослых пациентов Финляндии с СД типа 2. Наблюдаемая ими группа больных с изначальным диагнозом «СД типа 2» имела следующие характеристики: возраст дебюта заболевания старше 35 лет, как минимум в течение 6 мес. отсутствие кетонурии и кетоацидоза на фоне лечения диетой или пероральными сахароснижающими препаратами. Одновременное определение у

них аутоантител к  $\beta$ -клеткам, к GAD и уровня С-пептида, как базального, так и стимулированного (после введения глюкагона) — показало более высокую частоту встречаемости аутоантител к GAD в группе больных с дефицитом инсулина (75%), чем у больных с нормальными показателями секреции инсулина (12%) [10]. У больных СД типа 2, имеющих маркеры аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток и дефицит инсулина, были обнаружены HLA-аллели, характерные для СД типа 1.

Выделенная группа состояла из больных с особым вариантом течения СД типа 1. Результаты последующих клинических исследований позволили выделить категорию больных с СД типа 2, у которых инсулинопотребность развивалась в довольно ранние сроки от момента постановки диагноза [18, 48]. Больным были свойственны черты, характерные для СД типа 1: нормальная или низкая масса тела, наличие аутоантител к поверхностному антигену  $\beta$ -клеток (ICA), к глутаматдегидрогеназе (GAD), к инсулину и высокая частота встречаемости HLA DR3, DR4 [32, 49, 54]. Популяционное исследование, проведенное в Новой Зеландии [38], показало, что среди всех взрослых больных СД типа 2 14,4% получали инсулин, причем большинство из них (83%) переведены на инсулин в качестве постоянного вида терапии в течение первого года заболевания, а, следовательно, по всей вероятности, имели СД типа 1.

Согласно результатам популяционного исследования в западной Финляндии, аутоантитела к GAD встречались у 9,3% среди 1122 больных с СД типа 2, у 3,6% — среди пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и у 4,4% обследуемых контрольной группы (383 человека) [47].

Проводимое в Австралии исследование (Тасмания) [35] ставило перед собой цель изучить взаимосвязь между наличием у взрослых больных СД антител к GAD и ранним началом инсулинотерапии. Результаты исследования показали, что именно наличие аутоантител к GAD, а не фенотипические характеристики в большей степени определяют вероятность развития инсулинопотребности [15, 28].

Связь наличия аутоантител к цитоплазматическому антигену  $\beta$ -клеток, инсулину, к GAD и возникающей в короткие сроки от момента постановки диагноза инсулинопотребности у больных с СД типа 2 была установлена в ходе многих исследований. Как правило, инсулинопотребность у данных больных развивается спустя 0,5–6 лет от момента постановки диагноза (в среднем через 3–4 года). Часть больных с СД типа 2 со временем также переводится на лечение инсулином, однако это происходит в более отдаленные сроки (через 15–20 лет) и связывается с истощением  $\beta$ -клеток (длительное применение секретогенов). В наблюдаемой же категории больных наличие аутоантител четко коррелирует со снижением функции  $\beta$ -клеток уже в первые годы заболевания. Так, у больных с СД типа 2 при нали-

чий аутоантител к GAD отмечалось снижение функции  $\beta$ -клеток в ответ на внутривенное введение глюкозы и аргинина уже в первые годы заболевания ( $1,7 \pm 1,2$  года) [6].

Поскольку аутоантитела к антигенам  $\beta$ -клеток являются основными маркерами их аутоиммунного поражения, полученные результаты позволили сделать заключение о существовании во взрослой популяции особого варианта течения аутоиммунного СД, а именно медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых (Latent Autoimmune Diabetes in Adults/LADA). В литературе встречаются и другие его названия: сахарный диабет 1.5, сахарный диабет с поздним аутоиммунным началом. P.Z. Zimmet (1999) дал следующее определение данному подтипу СД типа 1 [55]: «Аутоиммунный диабет, развивающийся у взрослых, может клинически не отличаться от СД типа 2 и проявляться медленным ухудшением метаболического контроля с последующим развитием инсулинозависимости».

По мнению P.Zimmet, распространенность LADA составляет около 10–15% среди всех больных СД и около 50% случаев СД типа 2 без ожирения [56]. В рамках предыдущей классификации разделялось течение СД на фоне избыточной и нормальной массы тела. В ходе многих исследований было показано, что при СД типа 2 на фоне нормальной массы тела ведущим является нарушение секреции инсулина, а не периферическая инсулинорезистентность [22]. Обнаружение аутоантител позволяет с уверенностью говорить о наличии LADA диабета.

Для LADA характерны следующие клинические признаки [55, 56]: возраст дебюта обычно старше 35 лет, клиническая картина СД типа 2 без ожирения, вначале удовлетворительный метаболический контроль диетой или пероральными сахароснижающими препаратами, развитие инсулинозависимости через 1–3 года от начала заболевания, наличие маркеров СД типа 1 (низкий уровень С-пептида, аутоантитела к антигенам  $\beta$ -клеток — к ICA и/или к GAD). Достаточный уровень секреции, отсутствие, как правило, кетоацидоза в дебюте заболевания приводит к тому, что данные больные рассматриваются как больные СД типа 2 и в течение длительного времени получают ПССП. Часто у таких больных отсутствуют выраженная полиурия, полидипсия, потеря веса. Больные с LADA имеют нормальную или сниженную массу тела, однако избыточная масса тела не исключает наличие аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток и наблюдается довольно часто [15]. В развитии инсулинопотребности именно аутоантитела, а не фенотипические черты имеют основное прогностическое значение [21]. P.Zimmet выделил основные диагностические критерии LADA, которые позволяют рассматривать данный подтип как вариант течения СД типа 1:

- низкий уровень базального и стимулированного С-пептида;
- наличие аутоантител к ICA, GAD, к инсулину, тирозинфосфатазе;
- HLA-аллели, характерные для СД типа 1.

В ходе исследования UKPDS [49] определение аутоантител к ICA и GAD было проведено у 3672 больных с типичным СД типа 2; 12% всех обследованных имели аутоантитела к антигенам  $\beta$ -клеток. Доля ICA — положительных составляла 6%, анти-GAD положительных — 10%. Наличие аутоантител коррелировало с более молодым возрастом пациентов (в возрасте 25-34 года 21% больных были ICA+ и 34% GAD+, в то время как в возрасте 55-65 лет только 4% больных имели антитела к ICA и 7% к GAD) и с клиническими признаками, характерными для СД типа 1 (ниже ИМТ, моложе возраст установления диагноза, снижена функция  $\beta$ -клеток). Среди пациентов моложе 35 лет у 94% с положительными антителами к ICA и у 84% с антителами к GAD возникла инсулинопотребность в течение первых 6 лет заболевания. Среди пациентов, не имеющих аутоантител, доля инсулинопотребных составила 14%. Среди пациентов старше 55 лет на момент постановки диагноза у 34% больных с положительными антителами к GAD и у 44% с антителами к ICA инсулинопотребность возникла в течение первых 6 лет заболевания по сравнению с 5% GAD-отрицательных больных. ИМТ больных в группах с положительными и отрицательными антителами в старшей возрастной группе отличался незначительно (27,2 и 28,6 кг/м<sup>2</sup> соответственно). Был сделан вывод, что среди молодых больных СД типа 2 фенотип пациентов с положительными антителами был схож с классическими чертами, характерными для ювенильного СД типа 1, и как фенотип, так и наличие аутоантител указывали на высокую вероятность развития инсулинопотребности. У пожилых больных фенотип не был определяющим и только наличие аутоантител указывало на вероятность развития инсулинопотребности.

Аутоиммунный процесс при LADA имеет ряд особенностей. Основные виды аутоантител у больных LADA — это антитела к GAD и ICA, причем антитела к GAD определяются гораздо чаще [19, 48, 49]. Наличие остальных видов антител (к тирозинфосфатазе, инсулину) коррелирует с наличием и титром антител к GAD. Комбинации аутоантител встречаются редко [29, 39]. В сравнении с СД типа 1 при LADA в большинстве случаев определяется более низкий титр аутоантител к GAD и тирозинфосфатазе. Однако даже при одинаковом титре аутоантител уровень С-пептида у больных с LADA диабетом выше, чем у больных СД типа 1 [47]. Комбинация аутоантител или наличие высокого титра аутоантител к GAD четко коррелирует с более низ-

ким уровнем С-пептида и с ранним развитием инсулинопотребности [28]. Пациенты с низким уровнем аутоантител к GAD имели такие же показатели базального С-пептида, как и пациенты, не имеющие антител к GAD. Темпы снижения секреторной функции  $\beta$ -клеток при LADA медленнее, чем при СД типа 1; остаточная секреция сохраняется долгие годы.

Во многих исследованиях прослеживается, что у части больных с аутоантителами к GAD, ICA так и не развивается инсулинопотребность. Возможно, в некоторых случаях это связано с недостаточно продолжительным периодом наблюдений. Чтобы проследить прогрессирование  $\beta$ -клеточной дисфункции в отдаленные сроки у больных СД типа 2 с положительными и отрицательными аутоантителами к различным антигенам  $\beta$ -клеток было проведено 12-летнее наблюдение (107 пациентов, средний возраст 54 года). В результате исследования [4] показано, что полная  $\beta$ -клеточная недостаточность (С-пептид ниже определяемых значений) через 12 лет наблюдалась только у тех больных, у которых определялись аутоантитела в дебюте заболевания. При этом 1/3 больных с отрицательными аутоантителами к этому времени была переведена на инсулин, но это не было связано с полной недостаточностью  $\beta$ -клеток (базальный С-пептид остался неизменным). У пациентов с комбинацией аутоантител темпы снижения функции  $\beta$ -клеток были выше, чем при наличии одного вида антител (к GAD); уровень С-пептида ниже определяемых значений регистрировался у 74% через 5 лет и у 80% — через 12 лет от начала заболевания. Среди пациентов, имевших только антитела к GAD при постановке диагноза, полная  $\beta$ -клеточная недостаточность через 5 лет наблюдалась только у 17% больных, но через 12 лет — уже у 80% больных (как и в случае комбинации аутоантител). Большинство GAD «+» больных остались GAD «+» и через 12 лет (81%). Появление новых аутоантител после дебюта заболевания наблюдалось редко, наиболее значимыми из них были антитела к ICA. В целом уровень антител через 12 лет был значительно ниже, чем в дебюте заболевания.

По данным проспективного исследования UKPDS, частота встречаемости аутоантител у больных с изначальным диагнозом СД типа 2, а также прогностическая значимость аутоантител в развитии инсулинопотребности меняется в зависимости от возраста [10]. Так, доля больных, имеющих аутоантитела к GAD, снижается с 34% в возрастной группе 25-55 лет до 7% в группе 55-65 лет, в более старших возрастных группах (65-85 лет) распространенность антител к GAD вновь увеличивается. При этом прогностическая значимость аутоантител к GAD, указывающая на необходимость инсулинотерапии в последующие 6 лет, составила у больных в возрасте

55-65 лет только 34%, у больных 25-55 лет — 87%. Имеются также данные о том, что у больных старше 70 лет антитела к GAD не являются прогностическим признаком в назначении инсулинотерапии.

В пользу того, что антитела к GAD и ICA свидетельствуют именно об аутоиммунном процессе, говорит факт обнаружения лимфоидной инфильтрации, инсулита [40] при аутопсии у 65-летней женщины с признаками LADA диабета (аутоантитела к GAD, сниженная функция  $\beta$ -клеток).

Подтверждением аутоиммунного характера LADA диабета является более высокий риск развития другой аутоиммунной эндокринной патологии у этих больных [14]. Так, аутоантитела к тирозинпероксидазе (TPO) у больных СД типа 2 с аутоантителами к GAD встречались в 24% случаев, в то время как у GAD-отрицательных — лишь в 5%. Аутоантитела к 21-гидроксилазе были обнаружены только у GAD-положительных больных. У больных с аутоиммунным тиреоидитом, не страдающих СД, при наличии антител к GAD отмечалось снижение секреторной активности  $\beta$ -клеток при стимуляции глюкозой и аргинином [7].

Аутоиммунный характер LADA подтверждается высокой частотой встречаемости у этих больных генов, относящихся к HLA II классу и являющихся генами высокого риска развития СД типа 1 [37]. Еще в 1988 г. L. Groop и соавт. опубликовали результаты популяционного исследования в Финляндии, где показали наличие генов HLA-DR 3 и DR4 у больных с СД типа 2, имеющих аутоантитела к GAD и/или ICA [18]. Показано, что риск развития LADA, подобно СД типа 1, возрастает у лиц, имеющих следующие гаплотипы: HLA-DR B1\*03-DQA1\*0501-DQB1\*0201 и/или HLA-DR B1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302. Однако для больных с поздним аутоиммунным началом СД характерно не наличие классических гаплотипов высокого риска СД типа 1, а отдельных аллелей: DQ A1 0501/0301; DQ B1 0201/0301. Исследования в Швейцарии, охватившие более 2000 человек, показали, что при LADA определяются гены высокого риска DR3/DQ\*0201, DR4/DQ\*0302, но частота их встречаемости заметно ниже, чем при ювенильном СД типа 1 [29, 47]. В сравнении с контрольной группой пациенты с обнаруженными GAD-антителами имели повышенную частоту встречаемости HLA-DQB1\*0201/0302 и других генотипов, содержащих 0302 аллель. Однако частота встречаемости данных генотипов высокого риска была при LADA значительно ниже, чем при СД типа 1 у детей и взрослых (0201/0302 или 0302/x: 36% при LADA, 66% и 64% при СД типа 1). У больных LADA диабетом частота встречаемости аллелей генов высокого риска СД типа 1 возрастала в зависимости от уровня титра антител к GAD (15% при отсутствии антител, 29% при низком титре антител и у 47% пациентов с высоким титром аутоантител).

При определении протективных аллелей DQB1\*0602 или \*0603 больные СД типа 2 с положительными антителами к GAD не отличались от контрольной группы.

Таким образом, при LADA диабете имеются генетические отличия как от СД типа 1, так и от СД типа 2.

Полагают, что наличие HLA DR3, а не DR4 более характерно для LADA. Помимо HLA антигенов определяется взаимосвязь между аллелями 1-го класса главного комплекса гистосовместимости (MICA), расположенными центромально по отношению к HLA-B гену [37], и поздним аутоиммунным началом СД. Аллель MICA 5.1 ассоциируется как с LADA, так и с СД типа 1 у взрослых пациентов Италии, Латвии.

Помимо генов, относящихся к HLA системе, для LADA установлена взаимосвязь с полиморфизмом гена CTLA-4 [9] (белка, активирующего цитотоксические Т-лимфоциты).

Ген CTLA-4 расположен на 2q 33 хромосоме и имеет также название IDDM 12 [33]. В ряде исследований по СД типа 1 показано, что относительный риск развития СД типа 1 при полиморфизме гена CTLA-4 A/G составил 1,6. Установлена взаимосвязь между полиморфизмом данного гена и наличием аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (тиреоидит, диффузно-токсический зоб) и надпочечников. CTLA-4 -ген кодирует рецептор на поверхности CD 4 лимфоцитов, взаимодействующий с дополнительным белком В 7, что играет определенную роль в процессе активации Т-лимфоцитов антигенпредставляющими клетками. Изменения действия гена CTLA-4 может приводить к развитию аутоиммунного процесса. Исследование полиморфизма гена в кодоне 17 у больных СД типа 2 не выявило значимой корреляции у данной категории больных [20].

У больных LADA определялась более высокая частота встречаемости гетерозиготного генотипа A/G (треонин/аланин) в 17 кодоне (49 положение), чем в контрольной группе (69 и 47%) [9]. Гомозиготный генотип A/A (треонин/треонин) наблюдался при LADA гораздо реже, чем в контрольной группе (26 и 47%). При LADA, как и при СД типа 1, существует взаимосвязь с CTLA-4 A/G-генотипом.

Интересны данные, указывающие на снижение 1-й фазы секреторного ответа у потомков больных с LADA диабетом, что позволяет предположить наличие особых генетических дефектов секреции инсулина в патогенезе заболевания [50].

Основным диагностическим критерием LADA диабета является наличие аутоантител у больных с клинической картиной СД типа 2. Однако комбинации и титры аутоантител могут быть различными, что сочетается с клиническими особенностями и характером течения заболевания. Т. Lohmann и соавт. [28] при анализе 312 случаев СД типа 2 с продолжительностью заболевания менее 5 лет обнаружили положительные аутоантитела у 51 больного. При этом

пациенты с комбинацией аутоантител ICA и GAD и высоким титром анти-GAD антител имели клинические черты, характерные для СД типа 1 (ниже уровень С-пептида, моложе возраст, ниже ИМТ, реже артериальная гипертензия), в то время как пациенты, имеющие только один вид аутоантител и низкий титр антител к GAD, имели клинические и метаболические характеристики, свойственные СД типа 2.

Четкая взаимосвязь между комбинацией аутоантител и/или высоким титром аутоантител к GAD и низким базальным уровнем С-пептида говорит о более быстром аутоиммунном разрушении  $\beta$ -клеток у данной категории больных и позволяет рассматривать пациентов с высоким риском развития инсулинопотребности. Исследование показало наличие комбинации аутоантител и высокого титра аутоантител у больных с ожирением, что позволяет сделать вывод, что избыточный вес не является фактором, исключающим наличие LADA и необходимость инсулинотерапии [15, 28]. В ряде исследований показано, что ИМТ при LADA значительно выше (медиана 27,4 кг/м<sup>2</sup>), чем при СД типа 1 (медиана 21,1 кг/м<sup>2</sup>), и даже встречаются пациенты с ИМТ выше 28 кг/м<sup>2</sup>, при этом они дольше обходятся без инсулина, чем больные с ИМТ менее 28 кг/м<sup>2</sup> [4].

Наличие избыточного веса, компонентов метаболического синдрома, клинической картины СД типа 2 с ожирением у больных с аутоантителами к антигенам  $\beta$ -клеток заставляет задуматься о наличии инсулинорезистентности. Результаты исследований с использованием клэмп-метода [20] указывают на отсутствие видимых различий периферической чувствительности тканей к инсулину у больных с LADA и СД типа 2, как на стадии НТГ, так и при клинической картине СД. Скорость утилизации глюкозы тканями при эугликемическом гиперинсулинемическом клэмп [46] была одинаковой как при LADA диабете, так и при СД типа 2 ( $3,1 \pm 2,2$  и  $3,2 \pm 3,0$  мг/кг в минуту).

Для анализа распространенности и характера осложнений при LADA проведено сравнение микро- и макрососудистых осложнений в группах больных с LADA и СД типов 1 и 2 с длительностью заболевания более 10 лет. Несмотря на более низкие значения ИМТ, соотношения ОТ/ОБ и базального уровня С-пептида, больные с LADA [23] имели незначительные отличия в развитии осложнений в сравнении с пациентами с СД типа 2. В группе больных с LADA наблюдалась такая же частота развития ретинопатии, нейропатии, микроальбуминурии, как и у больных СД типа 2. Однако в группе больных с LADA, имеющих комбинацию аутоантител или высокий титр антител, нейропатия встречалась реже. Артериальная гипертензия при LADA наблюдалась гораздо реже, чем при СД типа 2 (58 и 75%). Интересны данные, указывающие, что рас-

пространенность ИБС существенно не отличалась в группе больных с LADA и с СД типа 2 в возрасте моложе 60 лет (36 и 36%) и была значительно выше, чем в группе контроля (без СД) того же возраста. Наблюдалась тенденция к более низкой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с LADA в сравнении с СД типа 2 (7,4 и 12%). При использовании регрессионного анализа гликемия являлась значимым фактором риска в отношении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с LADA, в то время как пол и возраст являлись таковыми при СД типа 2.

Возникает вопрос о месте LADA в последней классификации. Что это – самостоятельный тип СД или вариант развития СД типа 1. В докладе экспертного комитета Американской диабетологической ассоциации (АДА) [34] была показана возможность существования различных темпов разрушения  $\beta$ -клеток: быстрого у детей и подростков и медленного во взрослой популяции, при этом уровень остаточной секреции инсулина достаточен для предотвращения кетоацидоза в течение длительного времени. Возможно также, что прогрессирование индуцированной аутоиммунной реакции замедляется или останавливается на некоторой «средней» стадии [27].

Наличие аутоантител к антигенам  $\beta$ -клеток, HLA-аллелей высокого риска развития СД типа 1, сниженной базальной и стимулированной секреции С-пептида и развития инсулинопотребности указывает на LADA как на вариант течения СД типа 1, что и было предложено экспертами ВОЗ и АДА. Однако клиническая картина СД типа 2 в дебюте заболевания, более высокий уровень С-пептида, наличие черт метаболического синдрома, такого же уровня периферической чувствительности к инсулину в ходе клэмп-метода, характер микро- и макрососудистых осложнений отличают LADA от типичного СД типа 1. Около 70% всех случаев СД типа 1 диагностировано к 35 годам, в то время как лишь 5% случаев LADA относится к возрасту до 35 лет, а средний возраст больного с LADA на момент постановки диагноза 58,5 лет [47]. Не исключено, что индукция аутоиммунного процесса происходит уже на фоне имеющейся периферической инсулинорезистентности [32]. G.M. Reaven определил ключевую позицию инсулинорезистентности (ИР) в развитии МС, включающего, помимо ИР компенсаторную гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или СД типа 2, висцеральный тип ожирения, артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушения со стороны свертывающей системы крови. Сочетание различных компонентов метаболического синдрома рассматривают в качестве маркеров ИР. Избыточный вес, в особенности висцеральный тип ожирения, является одним из основных маркеров ИР и даже в отдельности сопровож-

дается различными механизмами нарушения действия инсулина. Развитие инсулинорезистентности определяется генетическими факторами и факторами внешней среды, что во многом зависит от образа жизни (избыточное питание, снижение физической активности). Генетические дефекты [1] лежат как в основе действия инсулина (мутации гена инсулинового рецептора, мутации гликогенсинтазы, гексокиназы типа 2, АМФ-киназоактивированной протеинкиназы) [42, 43], так и в развитии ожирения (мутации гена  $\beta$ -3 адренорецепторов, гена лептина и его рецепторов и др.), и могут наследоваться и реализовываться независимо от наличия аутоиммунного поражения  $\beta$ -клеток, во многом определяя фенотип больного и оказывая влияние на характер осложнений СД [13]. В ряде исследований показано наличие корреляции между маркерами инсулинорезистентности и прогрессированием ретинопатии, нефропатии при СД типа 1 [8, 52]. При использовании стандартного регрессионного анализа соотношение ОТ/ОБ являлось вторым по значимости (после гликемического контроля) фактором риска развития ретинопатии при СД типа 1.

LADA является самостоятельным типом СД, при котором и аутоиммунное поражение  $\beta$ -клеток, и инсулинорезистентность существуют параллельно и оказывают влияние на течение заболевания и развитие осложнений.

Однако существует мнение, что присутствие аутоантител у больных СД типа 2 вызвано оксидативным стрессом вследствие глюкозотоксичности [28]. Показано, что у больных СД типа 2 наблюдается снижение массы и плотности  $\beta$ -клеток, связанное с оксидативным стрессом.

In vitro продемонстрировано изменение экспрессии антигена GAD65 в зависимости от метаболического состояния  $\beta$ -клеток, а именно от концентрации глюкозы. При инкубации культуры  $\beta$ -клеток при концентрации глюкозы 2,6 ммоль/л только у 24% клеток регистрировалась GAD65, в то время как при повышении концентрации глюкозы до 11,6 ммоль/л и инкубации в таких условиях в течение 11 дней у 75%  $\beta$ -клеток наблюдалась экспрессия GAD65 антигена. Сделан вывод, что экспрессия GAD более выражена у активно работающей клетки, а также, что изменяя гликемию, можно изменить антигенные свойства  $\beta$ -клеток и степень аутоиммунной агрессии. Интересны результаты популяционного исследования распространенности аутоантител к GAD и тирозинфосфатазе у здоровых жителей Швеции. При обследовании 2157 человек индекс аутоантител к GAD65 выше 99 центили был зарегистрирован у 1,1%, к тирозинфосфатазе — у 0,8%. Наличие аутоантител коррелировало с нарушением углеводного обмена и с высоким значением ИМТ [36]. Лица с нормальными показателями перорального глюкозотолерантного теста, но с аутоантителами к GAD имели более высокие значения ИМТ, чем лица без аутоантител (для 50-летних ИМТ составил 28,6 и 25,3 кг/м<sup>2</sup> соответственно, для 60-летних 30,8 и 26,5 кг/м<sup>2</sup>).

Последнее было довольно неожиданно, в связи с чем авторы

высказали предположение о взаимосвязи аутоантител к GAD с повышенной активностью  $\beta$ -клеток вследствие периферической инсулинорезистентности у лиц с избыточным весом и ожирением.

Анализ клинической картины и характера течения СД, позволяет предположить, что LADA объединяет довольно гетерогенную группу больных, общим для которой является присутствие аутоантител к антигенам  $\beta$ -клеток на фоне клинической картины СД типа 2. Доказанная прогностическая значимость аутоантител к GAD и ICA в развитии инсулинопотребности в первые 6 лет заболевания и обуславливает необходимость выявления больных с LADA среди пациентов со 2 типом СД для назначения соответствующей патогенетической терапии (инсулинотерапии), а, возможно, и иммуносупрессивного воздействия на начальных стадиях аутоиммунного процесса еще при удовлетворительной функции  $\beta$ -клеток.

Можно выделить следующие факторы, позволяющие предположить более быстрое разрушение  $\beta$ -клеток у больных с LADA: возраст заболевания 25-55 лет (согласно результатам UKPDS), низкая масса тела, наличие высокого титра аутоантител к GAD и/или комбинации аутоантител, низкий базальный уровень С-пептида уже в дебюте заболевания, присутствие аллелей высокого риска развития СД типа 1.

Традиционное для СД типа 2 использование сульфонилмочевины у пациентов с LADA влечет за собой усиленную нагрузку на  $\beta$ -клетки и более быстрое их истощение, в то время как лечение должно быть направлено на сохранение остаточной секреции инсулина, на ослабление аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток. Применение ПССП, секретогенов патогенетически неоправданно. В ряде экспериментальных работ показано, что «отдыхающая»  $\beta$ -клетка более резистентна к воздействию цитокинов (в частности интерлейкина-1), чем активно функционирующая клетка [31, 41]. Препараты сульфонилмочевины усиливают экспрессию антигенов (GAD65) на поверхности  $\beta$ -клеток [5]. Добавление глибенкламида к терапии инсулином [5] у пациентов с LADA сопровождалось сохранением титра аутоантител на прежнем уровне, в то время как терапия только инсулином вызывала полное исчезновение ICA-антител. Учитывая механизмы развития LADA, становится очевидной необходимость инсулинотерапии у данных больных; ранняя инсулинотерапия имеет целью не только компенсацию углеводного обмена, но может оказывать иммуносупрессивное воздействие [32, 41] и позволит сохранить базальную секрецию инсулина на удовлетворительном уровне. В настоящее время в Европе проводится популяционное исследование [29] с целью определить преимущества раннего назначения инсулина в сравнении с ПССП у больных СД типа 2 с положительными антителами к GAD и ICA в отношении сохра-

нения функции  $\beta$ -клеток. Учитывая медленное развитие инсулинопотребности, LADA может служить моделью в изучении новых стратегий в предотвращении развития СД типа 1 и инсулинопотребности [51].

Для выявления пациентов с LADA показано более широкое проведение иммунологических исследований среди пациентов с СД типа 2, особенно при отсутствии ожирения, ранней неэффективности ПССП. Основным диагностическим методом является определение аутоантител к GAD и ICA. Особую группу пациентов, которые требуют пристального внимания и определения аутоантител к GAD и ICA, составляют женщины с гестационным сахарным диабетом (ГСД). Установлено, что у 2% женщин с ГСД в течение 15 лет развивается инсулинзависимый СД. Механизмы развития ГСД гетерогенны и всегда существует дилемма — является ли ГСД начальным проявлением СД 1 или типа 2. McEvoy и соавт. опубликовали данные о высокой частоте

встречаемости аутоантител к ICA среди коренных и афро-американских женщин Америки. По другим данным [61], распространенность аутоантител к ICA и GAD составила 2,9 и 5% среди женщин Финляндии, имеющих в анамнезе ГСД. Таким образом, у пациентов с ГСД может наблюдаться медленное развитие инсулинзависимого СД, как и при LADA. Скрининг больных с ГСД для определения аутоантител к GAD и ICA позволит выделить пациентов, требующих назначения инсулина, что позволит не только добиться оптимальной компенсации углеводного обмена, но и будет иметь иммуносупрессивное воздействие [62].

Составлена экономическая модель, которая доказывает, что раннее определение аутоантител и дальнейшее патогенетическое лечение, позволяющее добиться хорошей компенсации углеводного обмена, более экономически оправдано, чем длительный эмпирический подбор терапии [26].

## Литература

1. Балаболкин М.И., Дедов И.И. // Сахарный диабет. — 2000. — № 1. — С. 2-10.
2. Курова Т.Л., Титович Е.В. и др. // Сахарный диабет. — 2002. — № 2. — С. 2-5.
3. Autoimmune Endocrinopathies. Robert Volpe. Canada. 1997.
4. Borg H., Gottsater A. et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 1754-1762.
5. Cabrera-Rode E., Perich P., Diaz-Horta O. et al. // EASD. 35th Annual Meeting. — Brussels. 1999.
6. Carlsson A., Sundkvist G., Groop L., Tuomi T. // J Clin End. — 2000. — Vol. 85. — P. 76-80.
7. Carlsson A.L., Eriksson U.-B., Groop L., Tuomi T. // EASD. 36th Annual Meeting — Jerusalem, 2000.
8. Chaturvedi N., Sjoelie A.-K., Porta, M. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24(2). — P. 284-289.
9. Cosentino A., Gambelunghe G., Tortoioli C. et al. // Ann N Y Acad Sci. — 2002. — Vol. 958. — P. 337-340.
10. Dawson K.G. // Проблемы 21-го века: диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета типа 2.
11. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation, 1999.
12. Desailly R., Fajardy I., Vambergue A. et al. // Diabetes Metab. — 2000. — Vol. 26(5). — P. 353-360.
13. Fernandez M., Castaner, Lopez L., Jimenez O. et al. // EASD. 35th Annual Meeting. — Brussels. 1999.
14. Gambelunghe G., Forini F., Laureti S. et al. // Clin Endocrinol. (Oxf). — 2000. — Vol. 52(5). — P. 565-573.
15. Gottsater A., Landin-Olsson M., Lernmark A. et al. // Acta Diabetol. — 1994. — Vol. 31. — P. 226-231.
16. Greenbaum C.J., Cuthbertson D., Krischer J.P. et al. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. 470-476.
17. Groop L., Bottazzo GF., Doniach D. // Diabetes. — 1986. — Vol. 35. — P. 237-241.
18. Groop L., Miettinen A. et al. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 99-103.
19. Hagopian W.A., Karlson A.E., Gottsater A. et al. // J Clin Invest. — 1993. — Vol. 91. — P. 368-374.
20. Harald R., Braun J., Donner H. et al. // J Clin End. — 2001. — Vol. 86. — P. 653-655.
21. Humphrey A., McCarty D., Mackay I. et al. // Diabet Med. — 1998. — Vol. 15(2). — P. 113-119.
22. Insulin Secretion, Insulin Sensitivity, and Glucose Effectiveness in Nonobese Individuals With Varying Degrees of Glucose Tolerance. Letters Observations. // Diabetes. — 2001. — Vol. 23. — P. 127-130.
23. Isomaa B., Almgren P., Henricsson M. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 1347-1353.
24. Karjalainen J., Salmela P., Ilonen J. et al. // Diabetes Care. — 1989. — Vol. 320. — P. 881-885.
25. Kasuga A., Maruyama T., Nakamoto S. et al. // J Autoimmun. — 1999. — Vol. 12(2). — P. 131-135.
26. Kilburg A., Bruchhausen Y., Thomas J. et al. // Dtsch Med Wochenschr. — 1999. — Vol. 124(50). — P. 1510-1517.
27. Kuzuya T., Matsuda A. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 219-220.
28. Lohmann T., Kellner K. et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 1005-1010.
29. Lohmann T., Seissler J., Verloren H.J. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 524-529.
30. Nerup J., Mandrup-Poulsen T., Helqvist S. et al. // Diabetologia. — 1994. — Vol. 37. — Suppl. 2. — P. 82-89.
31. Palmer J.P., Helqvist S., Spinas G.A. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38. — P. 1211-1261.
32. R.D.G. Leslie // Diab. Nutr. Metab. — 1996. — Vol. 9. — P. 319-324.
33. Rattarasarn C., Aguilar Diosdado M., Soonthornpun S. // Diabetes Res Clin Pract. — 1997. — Vol. 37(3). — P. 193-197.
34. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20. — P. 219-220.
35. Riley M.D., McCarty D.J., Couper D.J. et al. // Diabetes Res Clin Pract. — 1995. — Vol. 29. — P. 27-35.
36. Rolanasson O., Hagg E., Nilsson M. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — P. 555-559.
37. Sanjeevi C.B., Gambelughe G., Falorni A. et al. // Ann N Y Acad Sci. — 2002. — Vol. 958. — P. 107-111.
38. Scott R.S., Brown U. // Diabet Med. — 1991. — Vol. 6. — P. 1-8.
39. Seissler J., De Sonnaville J.J., Morgenthaler N.G. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41. — P. 891-897.
40. Shimada A., Imazu Y., Morinaga S. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — P. 615-617.
41. Spinas G.A., Mandrup-Poulsen T., Molvig J. et al. // Acta Endocrinol (Copenh). — 1986. — Vol. 113. — P. 551-558.
42. Taylor S.I., Moller D.E. // In «Insulin resistance», Ed. D.E. Moller, Wiley, NY, 1993, 83-123.
43. Thornburn A.W., Gumbiner B., Bulacan F. et al. // J Clin Invest. — 1991. — Vol. 87. — P. 489-495.
44. Torn C., Landin-Olsson M., Arnqvist H. et al. // EASD. 35th Annual Meeting. — Brussels. 1999.
45. Torn C., Landin-Olsson M., Ostman J. et al. // Diabetes Metab Res Rev. — 2000. — Vol. 16(6). — P. 442-447.
46. Tripathy D., Carlsson A.-L., Lehto M. et al. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43. — P. 1476-1483.
47. Tuomi T., Carlsson A.-L., Li H. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 150-157.
48. Tuomi T., Groop L.C., Zimmet P.Z. et al. // Diabetes. — 1993. — Vol. 42. — P. 359-362.
49. Turner R., Stratton I., Horton V. et al. // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 1288-1293.
50. Vauhkonen I., Niskanen L., Knip M. et al. // Diabetologia-2000-Vol. 43. — P. 69-78.
51. Visali N., Crino A., Schiaffini R. et al. // EASD. 35th Annual Meeting. — Brussels. 1999.
52. Yip J., Mattock M.B., Morocutti A. et al. // Lancet. — 1993. — Vol. 342. — P. 883-887.
54. Zimmet P., Tuomi T., Mackay I.R. et al. // Diabet Med. — 1994. — Vol. 11. — P. 229-303.
55. Zimmet P., Turner R., McCarty D. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 2. — P. 59-64.
56. Zimmet P.Z. // Diabetes Care. — 1995. — Vol. 18(7). — P. 1050-1064.
57. Zimmet P.Z., Elliott R.B., Mackay I.R. et al. // Diabet Med. — 1994. — Vol. 11. — P. 866-871.
58. Sakuraba H., Mizukami H., Yagihashi N. et al. // Diabetologia-2002-Vol. 45. — P. 85-96.
59. Sanchez-Soto M.C., Larrieta M.E., Vidaltamayo R. et al. // Diabetologia. — 1999. — Vol. 42. — P. 1086-1092.
60. Molbak A.G., Christau B., Marner B. et al. // Diabet Med. — 1994. — Vol. 11. — P. 650-655.
61. Damm P., Kuhl C., Buschard K. et al. // Diabet Med. — 1994. — Vol. 11. — P. 558-563.
62. Skyler J.S., Marks J.B. // Diabetes Rev. — 1993. — Vol. 1. — P. 15-42.