

Функциональная активность β -клеток и периферическая инсулинорезистентность у пациентов с различными вариантами дебюта сахарного диабета

Никонова Т.В., Пекарева Е.В., Дедов И.И.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Цель. Изучить показатели функциональной активности β -клеток и периферической инсулинорезистентности (ИР) у пациентов с различными вариантами дебюта сахарного диабета (СД).

Материалы и методы. Обследовано 166 человек, которые были разделены на 4 основные и 1 контрольную группы. Проведена оценка общей функциональной активности β -клеток и показателя ИР с использованием HOMA-модели у пациентов с различными вариантами дебюта СД, а также в группе риска развития СД 1 типа (СД1).

Результаты. У пациентов с СД1 выявлено наиболее значимое снижение функциональной активности β -клеток (HOMA-F 8,9%), чем в остальных группах ($p < 0,05$). В дебюте у пациентов с LADA (Latent autoimmune diabetes in adult) и СД 2 типа (СД2) отмечено снижение функциональной активности β -клеток: HOMA-F 39,2% и 63,9%, а также наличие ИР: HOMA-IR 3,7 и 7,2.

Заключение. Дебют LADA и СД2 происходит как на фоне сниженной функциональной активности β -клеток, так и на фоне сниженной чувствительности к инсулину.

Ключевые слова: сахарный диабет, LADA, инсулинорезистентность, HOMA

Functional activity and peripheral insulin resistance in patients with different types of onset of diabetes mellitus

Nikonova T.V., Pekareva E.V., Dedov I.I.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. To evaluate changes in functional activity and insulin resistance (IR) in patients with different types of onset of diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. We examined 166 subjects which were subdivided into 4 study groups and 1 control group. Assessment of total β -cell functional activity and degree of IR (according to HOMA-model) was conducted in patients with different variants of DM onset and in the group of high risk for type 1 DM.

Results. The most significant decrease in β -cell functional activity was found in patients with type 1 diabetes mellitus (HOMA-F 8.9%). Onset of LADA (Latent autoimmune diabetes in adults) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) was also characterized by decrease in β -cell functional activity (HOMA-F 39.2% and 63.9%, respectively), as well as by development of IR: HOMA-IR 3.7 and 7.2, respectively.

Conclusion. Clinical onset of LADA and T2DM occurs against the background of decreased β -cell functional activity and compromised peripheral insulin sensitivity.

Key words: diabetes mellitus, LADA, insulin resistance, HOMA

В настоящее время инсулинорезистентность (ИР) определяется как нарушение биологического ответа на экзогенный или эндогенный инсулин. Для количественной оценки действия инсулина применяются гиперинсулинемический эугликемический клэмп и структурные математические модели [1–3].

Традиционно считается, что два основных дефекта: ИР и нарушение функции β -клеток, характерны для сахарного диабета 2 типа (СД2), в то время как сахарный диабет 1 типа (СД1) характеризуется аутоиммунной деструкцией β -клеток и снижением секреции инсулина до его абсолютного дефицита [4, 5]. Однако в последние

годы у больных СД1 некоторые авторы отметили наличие ухудшения тканевой чувствительности к инсулину [6]. В ряде исследований указывается на наличие ИР у пациентов с латентным аутоиммунным диабетом взрослых (latent autoimmune diabetes in adults — LADA). При этом данные одних исследований свидетельствуют о том, что при LADA она выше, чем при впервые выявленном СД1, но меньше, чем при СД2 [7, 8]. В других работах разницы в показателях ИР у пациентов с LADA и СД2 не выявлено [9]. Таким образом, сравнение наличия и выраженности ИР у пациентов с различными типами и вариантами течения СД до сих пор остается спорным.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов на момент дебюта СД Me [25; 75]			
	СД1 (n=28)	LADA (n=23)	СД2 (n=31)
Возраст, годы	23,8 [19,7; 29,9]	35,7 [30,1; 38,9]	44,1 [39,5; 50,9]
ИМТ, кг/м ²	21,1 [19,7; 22,3]	29,7 [24,9; 33,7]	30,7 [27,1; 35,1]
HbA _{1c} , %	10,5 [8,1; 12,9]	10,2 [8,7; 12,5]	8,7 [7,3; 10,8]

Цель данной работы — изучение показателей функциональной активности β-клеток и периферической ИР у пациентов с различными вариантами дебюта СД.

Материалы и методы

В исследование были включены 166 человек, которые были разделены на 4 основные (112 человек) и 1 контрольную группы (54 человека). Все участники исследования подписали форму информированного согласия. Основные группы составили пациенты с различными вариантами течения СД, а также лица группы риска развития СД1: 1-я группа — 28 пациентов с СД1; 2-я группа — 23 пациента с LADA; 3-я группа — 31 пациент с СД2; 4-я группа — 30 человек группы риска развития СД1.

Диагноз СД устанавливался на основании клинической картины и данных лабораторного обследования в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, 1999). СД1 диагностировался при наличии яркой клинической картины (полидипсия, полиурия, значительная потеря массы тела), кетонурии, значений С-пептида ниже порогового уровня. Диагноз LADA, согласно критериям P. Zimmet, ставился пациентам с дебютом заболевания в возрасте старше 30 лет, постепенным началом, положительными аутоантителами к аутоантигенам β-клетки и/или инсулину, отсутствием кетонурии, нормальными значениями базальной концентрации С-пептида в сыворотке крови.

Группу риска составили лица с положительными результатами повторного определения аутоантител, ассоциированных с развитием СД1 (GADA, IA-2A, ICA, IAA) (случайная выборка). Возраст пациентов составил 28,5 лет [21,5; 35,5], ИМТ — 26,0 кг/м² [22,8; 30,2], HbA_{1c} — 5,6% [5,4; 5,7].

Контрольную группу составили 54 практически здоровых пациента в возрасте 34 лет [24; 53], ИМТ составил 21,3 кг/м² [18,9; 30,7], HbA_{1c} — 5,4% [4,8; 5,5].

Критериями включения в контрольную группу были: отсутствие нарушений углеводного обмена и отрицательные аутоантитела к антигенам β-клетки (GADA, IA-2A, ICA, IAA).

Содержание уровня HbA_{1c} определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) на аппарате D-10 («Bio-Rad», Франция) по стандартной методике производителя.

Определение концентрации С-пептида и инсулина (ИРИ) в крови проводили иммунохемолуминесцентным методом на аппарате «Elecsys 2010» («Roche», Германия). Для оценки функциональной возможности β-клеток определение базальной секреции происходило путем измерения концентрации С-пептида после длительного голодания (в течение 10 часов). Определяли концентрацию глюкозы в плазме крови натощак (ГПН).

НОМА (homeostasis model assessment) — эмпирическая, математически обработанная модель, предназначенная для характеристики общей функциональной активности β-клеток и ИР на основании только базальных показателей ГПН и инсулина, что доступно для выполнения и широко используется в исследованиях. Для характеристики общей функциональной активности β-клеток использовался относительный показатель — НОМА-F-индекс. Условно в норме функция β-клеток составляет 100%.

Общая функциональная активность β-клеток = 20 × ИРИ (мкЕд/мл) / (ГПН (ммоль/л) — 3,5).

НОМА-IR-индекс — относительный параметр, характеризующий общую периферическую ИР. По НОМА-модели условно ИР у здорового человека соответствует 1 баллу.

Индекс ИР = [ИРИ 0 (мкЕд/мл) × ГПН (ммоль/л)] / 22,5.

По данным D.R. Matthews (автора НОМА-модели), в группе здоровых обследованных с нормальной толерантностью к глюкозе и с нормальной массой тела индекс НОМА-IR составил 1,21–1,45 баллов [10]. По данным литературы, у больных СД2 значение НОМА-IR увеличивалось до 6 и даже до 12 баллов [11].

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). Сравнение групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся непараметрическим ме-

Таблица 2

Секреторная функция β-клеток натощак, общая функциональная активность β-клеток и периферическая инсулинорезистентность у пациентов с LADA, СД1 и СД2 и лиц группы риска				
Группы больных	Инсулин, мкЕд/мл	С-пептид, нг/мл	НОМА-F, %	НОМА-IR
СД1 (n=28) (1)	2,7 [2,0; 4,5]	0,7 [0,5; 1,2]	8,9 [8,0; 21,2]	1,2 [1,0; 2,4]
LADA (n=23) (2)	9,8 [3,2; 11,5]	1,8 [1,6; 2,6]	39,2 [18,5; 58,2]	3,7 [2,4; 6,4]
Группа риска (n=30) (3)	7,2 [5,4; 8,6]	1,7 [1,2; 4,1]	112,0 [80,0; 118,0]	1,6 [1,0; 3,6]
СД2 (n=31) (4)	17,9 [7,2; 22,0]	3,1 [1,8; 4,0]	63,9 [52,7; 112,5]	7,2 [5,3; 13,1]
Контрольная группа (n=54) (5)	7,3 [4,2; 9,2]	2,3 [1,5; 4,5]	96,0 [92,0; 112,0]	1,6 [1,0; 2,7]
Различия между группами, p	p ₁₋₂ =0,026 p ₁₋₃ =0,018 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ =0,024 p ₂₋₄ <0,001	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,017 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ =0,021 p ₂₋₄ <0,001	p ₁₋₂ =0,012 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₄ =0,018 p ₂₋₅ <0,001	p ₁₋₂ =0,009 p ₁₋₄ =0,013 p ₂₋₄ =0,038 p ₂₋₅ =0,021

тодом ранговой корреляции по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с СД, включенных в исследование, на момент дебюта заболевания представлена в таблице 1.

В настоящей работе у пациентов с впервые выявленным СД1, LADA и СД2 до назначения терапии была взята кровь для определения концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида, после чего был произведен расчет функции β -клеток и ИР периферических тканей с использованием НОМА-модели (табл. 2).

В группе больных LADA средние показатели концентрации инсулина и С-пептида были достоверно ниже, чем у больных СД2: 9,8 мкЕд/мл и 17,9 мкЕд/мл; 1,8 нг/мл и 3,1 нг/мл ($p < 0,001$), но выше, чем у больных СД1: 2,7 мкЕд/мл; 0,7 нг/мл [0,5; 1,2] ($p < 0,001$). Корреляции между уровнем С-пептида и титром антител выявлено не было.

При оценке функции β -клеток и ИР периферических тканей с использованием НОМА-модели также были получены достоверные различия между группами. Показатели функции β -клеток и ИР при LADA были достоверно ниже, чем при СД2 ($p < 0,05$).

Таким образом, дебют LADA происходит как на фоне сниженной функциональной активности β -клеток (НОМА-F – 39,2%, в контрольной группе – 96%),

так и на фоне ИР (НОМА-IR – 3,7, в контрольной группе – 1,6). При этом начало СД2 по сравнению с LADA характеризуется как большим показателем функциональной активности β -клеток (НОМА-F – 63,9%), так и большим показателем периферической ИР (НОМА-IR – 7,2). Вероятно, ИР является фактором риска при иммуноопосредованной деструкции β -клеток. Высокие потребности в инсулине у инсулинрезистентных пациентов приводят их к манифестации заболевания при меньшем повреждении β -клеток (у худых, с хорошей чувствительностью к инсулину требуются более серьезные повреждения β -клеток для развития клинической симптоматики диабета).

В настоящее время не существует специальных алгоритмов по лечению LADA. Однако многими исследователями не рекомендуются препараты сульфонилмочевины, так как, стимулируя секрецию инсулина в условиях аутоиммунного процесса, эти препараты способствуют ее быстрому истощению. Хотя метформин обычно используется как препарат первой линии в лечении пациентов с СД2, в экспериментальных моделях аутоиммунного диабета не было показано, что он воздействует на патогенетический процесс, ведущий к деструкции β -клеток. Большинство исследователей склоняются к целесообразности раннего назначения инсулинотерапии пациентам с LADA [12, 13]. Полученные нами данные о сниженной функциональной активности β -клеток в дебюте LADA свидетельствуют в пользу данной точки зрения.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Майоров АЮ. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа. Дисс. на соиск. уч. степ. докт. мед. наук. М; 2009. 242 с.
2. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. Diabetes Care. 1998 Dec; 21(12):2191–2192.
3. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care. 2004 Jun; 27(6):1487–1495.
4. Один ВИ. Аутоиммунный сахарный диабет. Под ред. Новика АА. СПб: ВМедА; 2003. 344 с.
5. Jahromi MM, Eisenbarth GS. Cellular and molecular pathogenesis of type 1A diabetes. Cell Mol Life Sci. 2007 Apr; 64(7–8):865–872.
6. Nadeau KJ, Regenstein JG, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Hull A, Zeitler P, Draznin B, Reusch JE. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Feb; 95(2):513–521. Epub 2009 Nov 13.
7. Кононенко ИВ. Функциональное состояние β -клеток, периферическая чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы у больных с поздним аутоиммунным началом сахарного диабета в дебюте заболевания. Дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. М; 2003. 139 с.
8. Behme MT, Dupre J, Harris SB, Hramiak IM, Mahon JL. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. Ann N Y Acad Sci. 2003 Nov; 1005:374–377.
9. Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, Stoeve J, Brooks-Worrell B, Goel A, Palmer JP. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes patients. Diabetes Res Clin Pract. 2007 Aug; 77(2):237–244. Epub 2007 Jan 17.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia. 1985 Jul; 28(7):412–419.
11. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. Diabet Med. 2002 Jul; 19(7):527–534.
12. Cernea S, Buzzetti R, Pozzilli P. Beta-cell protection and therapy for latent autoimmune diabetes in adults. Diabetes Care. 2009 Nov; 32 Suppl 2:S246–252.
13. Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, Petersson C, Landin-Olsson M. Beta-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 Feb; 164(2):239–245. Epub 2010 Nov 18.

Никонова Татьяна Васильевна

д.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

Пекарева Елена Владимировна

к.м.н., н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Дедов Иван Иванович

академик РАН и РАМН, директор, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва