

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ТИПАХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Байбурина Г.Г.

ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, г. Уфа

Резюме. Исследованы иммунологические маркеры сахарного диабета, их взаимосвязь с клиническими проявлениями в дебюте заболевания. Обследованы больные с впервые выявленным сахарным диабетом. Определены антитела к глутаматдекарбоксилазе, к антигену цитоплазмы островковых клеток, к инсулину и базальный С-пептид. Выявлены иммунологические маркеры сахарного диабета 1-го типа в 58% наблюдений. При сахарном диабете 2-го типа иммунологические маркеры обнаружены в 47,5% случаев.

Ключевые слова: сахарный диабет, иммунологические маркеры, антитела, аутоиммунный латентный диабет взрослых.

Baiburina G.G.

IMMUNOLOGICAL MARKERS OF DIABETES MELLITUS IN VARIOUS CLINICAL VARIANTS OF THE DISORDER

Abstract. We studied immune markers of diabetes mellitus, as well as their relations to clinical features at the onset of disease. The patients with newly diagnosed diabetes were examined. Antibodies to glutamate decarboxylase, islet-cell cytoplasm antigen, along with antibodies to insulin and basal C-peptide were tested. Immunological markers of type 1 diabetes mellitus have been identified in 58% of cases. The immune markers of type 2 diabetes mellitus have been discovered in 47.5% of cases. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 6, pp 623-626)

Keywords: diabetes mellitus, immune markers, antibodies, latent autoimmune diabetes in adults.

Сахарный диабет (СД) – в подавляющем большинстве случаев (99%) представлен диабетом 1-го и 2-го типа [1, 2]. В развитии СД 1-го типа ведущее значение принадлежит аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы. В 90-х годах XX века выяснилось, что аутоиммунный процесс в ткани поджелудочной железы может иметь медленно прогрессирующее течение, обуславливая развитие так называемого [3, 4, 5] латентного аутоиммунного диабета взрослых (latent autoimmune diabetes in adults – LADA). [11, 13, 14]. В последние годы накопились сведения о важной роли иммунологических нарушений и при СД 2-го типа. [6, 8, 9]. К иммунологическим маркерам СД относятся [7, 10, 12] антитела

к островковым клеткам (ICA-islet-cell antibodies, AT-ICA), антитела к инсулину и проинсулину (IAA-insulin autoantibodies, AT-IAA) и антитела к глутамат-декарбоксилазе (GAD-glutamic acid decarboxylase autoantibodies, AT-GAD). По мнению большинства авторов, с антителами к островковым клеткам связана деструкция β -клеток, а антитела к глутаматдекарбоксилазе отражают наличие аутоиммунного воспаления в панкреатической ткани (инсулит). [11, 13, 15] Однако, сведения о значимости иммунологических маркеров сахарного диабета противоречивы и их патогенетическая роль требует уточнения.

Цель работы – исследование иммунологических маркеров при различных клинических типах сахарного диабета. С этой целью проанализированы иммунологические маркеры и их взаимосвязь с клиническими проявлениями сахарного диабета и показателями функциональной активности β -клетки поджелудочной железы.

Адрес для переписки:

Байбурина Гульгена Галемзяновна
450059, г. Уфа, Проспект Октября, 71/1.
Тел./факс: (347) 237-44-23.
E-mail: gulgena69@mail.ru

Материалы и методы

Нами обследовано 112 больных впервые выявленным диабетом в возрасте от 25 до 50 лет (52 мужчины и 60 женщин), из них больных СД 1 типа – 51 человек, СД 2 типа – 61 человек. Сахарный диабет 1 типа устанавливался на основании характерной клинической картины заболевания: полиурии, полидипсии, похудания, сухости кожи и слизистых, слабости, гипергликемии и кетоза. Все обследуемые разделены на группы: I группа – пациенты СД 1 типа в возрасте до 30 лет ($n = 16$), II группа – больные СД 1 типа в возрасте от 31 до 50 лет ($n = 35$), III группа – пациенты СД 2 типа в возрасте от 31 до 50 лет ($n = 61$). Определены иммунологические маркеры СД: антитела к ICA, к IAA, к GAD с использованием иммуноферментного анализа. Исследовался уровень базального С-пептида и инсулина натощак с помощью радиоиммунологического метода, проведены расчеты индекса массы тела (ИМТ). Определены основные показатели липидного спектра: общий холестерин, α -холестерин, триглицериды, проведены расчеты коэффициента атерогенности, (Климов А.Н., 1989). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 6.0. Нормальность распределения показателей проверялась методом Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий при нормальном распределении признаков оценивалась по критерию Стьюдента. При распределении отличном от нормального сравнение независимых групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для сравнения относительных частот использовался χ^2 . Результаты исследования представлены в виде относительных величин (%), медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей или среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Взаимосвязь двух количественных признаков анализировали непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Среди всех обследуемых клинически СД 1-го типа установлен в 45,5% случаев (51 человек), в то время как иммунологические маркеры выявлялись чаще – в 58,0% наблюдений (65 человек).

В I группе больных (средний возраст дебюта заболевания – $24,9 \pm 4,8$ года) уровень базального С-пептида был сниженным. Аутоиммунные маркеры выявлены в 93,8% наблюдений (табл. 1) Со-

четание иммунологических маркеров (2 и более) отмечалось в 49,3% наблюдений (6 человек).

Уровень антител к ICA характеризовался наибольшим превышением диапазона нормальных значений: титр этих АТ в 2 раза и более выше нормы выявлен в 33,3% случаев (5 человек), в то время как АТ-GAD и АТ-IAA – в 13,3% случаев (2 пациента), что согласуется со сведениями О.М. Смирновой и И.В. Кононенко (2008), согласно которым антитела к ICA свидетельствуют о деструкции β -клеток, обуславливающей клиническую манифестацию заболевания.

Во II группе больных (средний возраст манифестации заболевания – $39,17 \pm 2,26$ лет) средний уровень ИМТ оказался выше, чем в I группе пациентов. Иммунологические маркеры в этой возрастной группе обнаружены в меньшем числе случаев (68,6% против 93,8%, при $p < 0,05$) (табл. 1). Сочетание иммунологических маркеров наблюдалось в 66,7% случаев (18 человек).

Уровень С-пептида: у иммунопозитивных больных этой возрастной группы с типичными проявлениями СД 1-го типа был сниженным (табл. 1). Обнаружена обратная связь между титром АТ к GAD и ИМТ ($p = 0,03$), свидетельствующая о патогенетической значимости данного вида антител.

Показатели липидного профиля у больных I и II групп были в пределах диапазона нормальных значений. Вместе с тем, у больных II группы выявлена прямая связь между титром АТ к IAA и коэффициентом атерогенности ($p = 0,015$), что, возможно, указывает на взаимосвязь этого типа антител с метаболизмом липидов.

У серонегативных пациентов этой группы ($n = 11$) базальный С-пептид также был низким (табл. 1). Отсутствие иммунологических маркеров в этой группе свидетельствует об идиопатическом характере деструкции β -клеток.

Обследование больных СД 2 типа в возрасте от 30 до 50 лет (III группа) обнаружило иммунологические маркеры сахарного диабета в 47,5% случаев (29 человек). Группа больных СД 2 типа с наличием иммуномаркеров характеризовалась избыточной массой тела, нормальным уровнем С-пептида и базального инсулина (табл. 2). Сочетание иммунологических маркеров отмечалось в 57,1% наблюдений (16 человек).

В отличие от СД 1 типа было выявлено преимущественное превышение титра антител к GAD и IAA: уровень этих антител оказался в 2 раза и более выше нормы в 31,0% наблюдений, в то время как двукратное повышение титра антител к ICA наблюдалось в 13,8% случаев. Выявлена прямая корреляционная связь между АТ-GAD и уровнем С-пептида ($p < 0,05$), а также значениями АТ-IAA, АТ-GAD и АТ-ICA и индексом

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА ПОКАЗАТЕЛИ В ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ

Показатели в группах обследованных	Антитела к GAD % (n)	Антитела к ICA % (n)	Антитела к IAA % (n)	С-пептид нг/мл (Ме)	Инсулин мкЕд/мл	ИМТ кг/м ² (M±σ)
I группа (СД 1-го типа до 30-ти лет, n = 15)	62,5% (n = 10)	56,3% (n = 9)	56,3%* (n = 9)	0,2 (0,2; 0,3)	-	20,8±2,9*
II группа (СД 1-го типа, иммунопозитивные от 31 до 50-ти лет, n = 24)	70,8% (n = 17)	79,2% (n = 19)	16,7%* (n = 4)	0,25 (0,2; 0,5)	-	24,5±2,9*
II группа (СД 1-го типа, серонегативные от 31 до 50-ти лет, n = 11)	-	-	-	0,5 (0,3; 0,8)	-	22,2±1,4

Примечание. * – p < 0,05 в сравнении с показателями в разных группах.

ТАБЛИЦА 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Показатели в группах обследованных	Антитела к GAD % (n)	Антитела к ICA % (n)	Антитела к IAA % (n)	Антитела к IAA % (n)	С-пептид нг/мл (Ме)	Инсулин мкЕд/мл ИМТ кг/м ² (M±σ)
III группа (СД 2-го типа, иммунопозитивные от 31 до 50-ти лет, n = 29)	29 (75%)	17 (60,7%)	7 (25%)	0,4 (0,2; 0,7)	22,3* (17,2; 31,65)	29,3±6,3
III группа (СД 2-го типа, серонегативные от 31 до 50-ти лет, n = 32)	-	-	-	0,5 (0,3; 0,8)	16,15* (13,15; 18,55)	26,6±4,3

Примечание. * – p < 0,05 по сравнению с показателями в разных группах.

атерогенности (p < 0,05), что свидетельствует о взаимосвязи иммунологических нарушений с состоянием жирового обмена при данном типе сахарного диабета.

В группе больных СД 2 типа без иммуномаркеров ИМТ был также повышенным, а уровень С-пептида и инсулина находились в пределах диапазона нормальных значений (табл. 2). Однако среди серонегативных больных СД 2 типа уровень базального инсулина оказался достоверно ниже по сравнению с иммунопозитивными пациентами (табл. 2). Этот факт позволяет высказать предположение о том, что антитела к ткани поджелудочной железы оказывают стимулирующее влияние на β-клетку. У больных этой группы выявлен повышенный уровень общего холестерина: 5,7 ммоль/л (5,0; 6,6) и триглицеридов: 2,3 (1,6; 3,0).

Заключение

Иммунологические маркеры сахарного диабета в дебюте заболевания обнаруживаются не только при СД 1 типа с характерной клинической

картиной, но и при СД 2 типа в возрасте от 31-го до 50-ти лет. При сахарном диабете 2 типа иммунологические нарушения имеют свои особенности и связаны с нарушением жирового обмена.

Список литературы

1. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2004. – 383 с.
2. Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М.: Медицина, 2002. – 751 с.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. – М.: УП, 2003. – 455 с.
4. Жук Е.А. Впервые выявленный сахарный диабет 1 типа с позиций современной иммунологии // Иммунология. – 1997. – № 2. – С. 16-18.
5. Иванов А.А., Сунцов Ю.И. Медленно-прогрессирующий сахарный диабет 1 типа (LADA) // Сахарный диабет. – 2000. – №1. – С. 54-59.
6. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Клинические, иммунологические и генетические осо-

бенности медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета // Сахарный диабет. – 2003. – № 2. – С. 42-48.

7. Кураева Т.Л., Титович Е.В. Маркеры разрушения β -клеток на этапах развития сахарного диабета типа 1 // Сахарный диабет. – 2002. – №2. – С.18-22.

8. Поздняк А.О. Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): вопросы и перспективы лечения // Медицинский альманах. – 2008. – № 4. – С. 170-172.

9. Соловьева О.Е., Смирнова О.М. Генетические и иммунологические особенности сахарного диабета у взрослых // Сахарный диабет. – 1999. – № 2. – С. 27-30.

10. Скворцов В.В., Зайцев В.Г., Скворцов К.Ю., Тумаренко А.В. Современные клинико-биохимические аспекты медленно-прогрес-

сирующего диабета 1 типа (LADA) // Поликлиника. – 2009. – № 3. – С. 68-72.

11. Смирнова О.М. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54, № 2. – С. 3-7.

12. Хаитов Р.М. Иммунология: Учебник. – М., 2009.

13. Groop L.C., Bottazzo G.F., Doniach G. // Diabetes. 1986. – Vol. 35. – P. 237-241.

14. Palmer J.P., Helqvist S., Spinas G.A. et al. // Diabetes. – 1989. – Vol. 38. – P. 1211-1261.

15. Tuomi T., Groop L.S., Zimmet P.Z. et al. // Diabetes. – 1993. – Vol. 42. – P. 359-362.

поступила в редакцию 15.02.2011

отправлена на доработку 09.03.2011

принята к печати 28.03.2011