

Т.М. Тихонова

ФОРМУВАННЯ МІКРОСУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ІЗ ПОВІЛЬНО ПРОГРЕСУЮЧИМ АВТОІМУННИМ ДІАБЕТОМ ДОРОСЛИХ

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», Харків

ВСТУП

Серед хронічних специфічних ускладнень цукрового діабету (ЦД) провідне місце за частотою посідають діабетичні ангіопатії, які залишаються основними причинами інвалідизації хворих та у більшості випадків визначають прогноз захворювання [1]. Наразі встановлено певні патогенетичні механізми розвитку та прогресування діабетичних ангіопатій із визначенням метаболічних, гормональних, гемореологічних, генетичних, автоімунних та інших чинників [2]. Доведено також залежність еволюції серцево-судинної патології у хворих на ЦД від типу та варіанту перебігу захворювання [3-5].

Відповідно до загальноприйнятої концепції щодо гетерогенності ЦД останніми роками виділено особливу форму ЦД 1-го типу, а саме повільно прогресуючий автоімунний діабет дорослих (ППАДД, Latent autoimmune diabetes of the adults – LADA) [6]. Маніфестація ППАДД із наявністю клінічних ознак, притаманних ЦД 2-го типу, неможливість досягнення тривалої та стійкої компенсації за рахунок призначення дієти та/або пероральних цукрознижувальних препаратів із розвитком інсулінозалежності у терміни від 0,5 до 3-4 років визначає особливості перебігу цієї форми ЦД [7].

Незважаючи на отримані результати низки досліджень (HUNT, ACTION LADA), дані щодо структури та прогресування хронічних ускладнень у хворих на ППАДД є нечисленними та суперечливими [8].

Визначення частоти, швидкості виникнення та прогресування діабетичних уражень серцево-судинної системи у хворих на ППАДД порівняно з такими у хворих на класичні форми ЦД свідчить, що декомпенсація вуглеводного обміну є значнішим чинником ризику розвитку серцево-судинної патології за ППАДД, ніж за ЦД 2-го типу [9]. Останнє підтверджується результатами Ширан А. щодо відмінностей причин розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка в осіб, хворих на ППАДД або ЦД 2-го типу [10]. Встановлено, що в процесі формування гіпертрофії міокарда на тлі ЦД 2-го

типу основна роль належить гіперінсулінемії. В осіб, хворих на ППАДД, виявлено кореляцію між масою міокарда лівого шлуночка та ступенем компенсації вуглеводного обміну. Результати проведеного порівняльного аналізу частоти діабетичної нефропатії (ДН) і ретинопатії (ДР) у хворих на ППАДД із такою у пацієнтів із ЦД 2-го типу свідчать про вірогідно більшу їх частоту у хворих на ППАДД [11] і обґрунтовують доцільність раннього досягнення адекватного метаболічного контролю у даній категорії пацієнтів. Зазначеному суперечать результати дослідження щодо вірогідно більшої частоти мікроальбумінурії (МАУ) у хворих на ЦД 2-го типу та вірогідно меншої частоти мікросудинних ускладнень у хворих на ЦД 1-го типу з гострим початком у віці до 30 років на етапі маніфестації порівняно з такими у пацієнтів із ППАДД [12]. Дослідником також встановлено кореляційний зв'язок у хворих на ППАДД між МАУ та віком, у якому дебютувало захворювання, тривалістю декомпенсації вуглеводного обміну, а також асоціацію МАУ з розвитком ДР. Водночас результати обстеження хворих на ЦД, які перебували на гемодіалізі, вказують, що у хворих на ППАДД частота ДР є нижчою від такої на тлі ЦД 1-го типу, а частота інсультів і нападів стенокардії є нижчою, ніж у хворих на ЦД 2-го типу. Дослідники звертають увагу на досить низький відсоток (9,7%) хворих на ППАДД серед пацієнтів, які отримували гемодіаліз із приводу ДН [13].

Отже, досі немає єдиної точки зору стосовно частоти та структури мікросудинних ускладнень у хворих на ППАДД.

Метою дослідження було проведення аналізу структури та частоти мікросудинних ускладнень у хворих на ППАДД порівняно з такими у хворих на класичні варіанти ЦД 1-го та 2-го типів однакової тривалості та визначення чинників ризику прогресування діабетичних мікроангіопатій на тлі ППАДД.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети обстежено 261 хворого на ЦД, які перебували на лікуванні у клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології

ім. В.Я. Данилевського НАМН України». Пацієнтів розподілили на три групи. До першої групи увійшли 121 особа (52 чоловіків і 69 жінок, середній вік $48,6 \pm 0,91$ року), яким за даними анамнезу (повільна маніфестація захворювання, наявність короткочасної та/або нестабільної компенсації вуглеводного обміну на тлі пероральної цукрознижувальної терапії з розвитком інсулінозалежності у терміни від 0,5 до 6 років від моменту появи перших скарг) було попередньо встановлено діагноз ППАДД. Другу групу складали 60 хворих (35 чоловіків і 25 жінок, середній вік $34,3 \pm 1,4$ року) на ЦД 1-го типу з класичною гострою маніфестацією захворювання, у певній кількості випадків – із розвитком пре- або коматозних станів, зокрема у дебюті захворювання. До третьої групи увійшли 80 пацієнтів (36 чоловіків і 44 жінки, середній вік $52,8 \pm 0,82$ року) з діагнозом ЦД 2-го типу, у яких призначення пероральної цукрознижувальної терапії приводило до тривалої стабільної суб- та/або компенсації вуглеводного обміну. У переважній більшості хворих перебіг захворювання був середньої тяжкості. Діабетичний анамнез у пацієнтів груп спостереження коливався від 0,5 до 7 років і в середньому складав $3,41 \pm 0,13$ року.

Хворим було проведено загальноприйняте обстеження. Верифікацію ППАДД здійснювали шляхом визначення антитіл до цитоплазматичного антигену клітин острівців Лангерганса (ICA ab) за допомогою набору Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against Islet Cell Antigens (США: Biomerica), антитіл до декарбоксилази глютамінової кислоти (GAD ab) за допомогою Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against GAD Antigens (USA: Biomerica), антитіл до тирозинфосфатази (IA-2A ab) за допомогою Qualitative ELISA Test for

the Detection of Circulating Autoantibodies Against IA-2 (США: Medipan). Переважній більшості хворих одночасно визначали всі три види антитіл. Титр антитіл вважали позитивним, якщо оптична щільність перевищувала таку, що встановлювалась у контролі.

Про структуру мікросудинних ускладнень у хворих груп дослідження судили за даними обстеження очного дна та за показниками МАУ.

МАУ визначали з використанням наборів ОО НПЛ «Гранум» (Україна). Ступінь нефропатії оцінювали за класифікацією Mogensen C.F. (1994). Екскрецію альбуміну із сечею від 30 мг/добу до 300 мг/добу розглядали як МАУ. Наявність і стадію ДР встановлювали за результатами офтальмоскопічного дослідження на підставі класифікації Kohnner E.M., Hyer S. і Harrison K. (1996).

Обробку отриманих результатів проводили з використанням пакета аналізу даних «Microsoft Excel», програм «Biostat» і «STATISTICA v6».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати обстеження очного дна з визначенням стадії ДР наведено у таблиці 1.

У хворих усіх груп дослідження переважала непроліферативна ретинопатія, що можна пояснити досить коротким анамнезом захворювання. З урахуванням супутньої патології, а саме гіпертонічної хвороби, за наявності непроліферативної ретинопатії у 25 хворих 1-ї групи, у 3 пацієнтів 2-ї групи та у 24 хворих 3-ї групи зміни сітківки розцінювали як діабето-гіпертонічні, у певній кількості хворих спостерігалися лише ознаки гіпертонічної ангіопатії сітківки.

Не встановлено вірогідної різниці ані у частоті непроліферативної ретинопатії серед хворих на ППАДД і груп порівняння ($df=2$; $\chi^2=2,719$, $p=0,257$), ані препроліферативної ($df=2$; $\chi^2=4,888$, $p=0,106$).

Таблиця 1

Результати обстеження очного дна у хворих

Характеристика очного дна	ППАДД 1-а група (n=121)		ЦД 1-го типу 2-а група (n=60)		ЦД 2-го типу 3-я група (n=80)	
	n	%	n	%	n	%
Відсутність змін очного дна	11	9,09	5	8,33	2	2,5
Непроліферативна ретинопатія	92	76,03	51	85,00	59	73,75
Препроліферативна ретинопатія	9	7,44	2	3,33	1	1,25
Проліферативна ретинопатія	3	2,48	–	–	–	–
Гіпертонічна ангіопатія сітківки	6	4,96	2	3,33	18	22,50

Проліферативні зміни сітківки визначено лише у 3 хворих на ППАДД.

Для дослідження МАУ з обстеження виключили хворих із діагностованими запальними захворюваннями нирок, зокрема з хронічним пієлонефритом (табл. 2).

Таблиця 2

Результати визначення альбумінурії в обстежених

Альбумінурія	ППАДД 1-а група (n=108)		ЦД 1-го типу 2-а група (n=51)		ЦД 2-го типу 3-я група (n=67)	
	n	%	n	%	n	%
<30 мкг/добу	78	72,22	41	80,39	55	82,09
30-300 мкг/добу	24	22,22	10	19,61	11	16,42
>300 мкг/добу	6	5,56	0	0	1	1,64

Не встановлено вірогідної різниці у частоті МАУ серед хворих на ППАДД і груп порівняння: ($df=2$; $\chi^2=0,877$, $p=0,645$). Лише у хворих на ППАДД і ЦД 2-го типу альбумінурія перевищувала 300 мкг/добу. Це можна пояснити не лише віковим чинником, а й практично однаковою частотою гіпертонічної хвороби у пацієнтів даних груп ($df=1$; $\chi^2=1,237$, $p=0,266$). У загальному аналізі сечі лише у 5 хворих на ППАДД визначено протеїнурію.

Отже, у хворих на ППАДД із досить коротким діабетичним анамнезом спостерігаються виражені мікросудинні порушення, а саме, проліферативна ретинопатія та протеїнурична стадія нефропатії. Отримані дані слід пояснити певним періодом відсутності компенсації у хворих на ППАДД, що, з огляду на феномен «метаболічної пам'яті», призводить до розвитку мікросудинних уражень [14].

З урахуванням стадій ДН і ДР за допомогою критерію Пірсона встановлено вірогідний асоціативний зв'язок розвитку та прогресування даних ускладнень ЦД у хворих на ППАДД ($df=9$; $\chi^2=87,89$, $p=0$) (рис. 1).

На прикладі ДР у хворих на ППАДД проведено аналіз можливого впливу певних чинників на розвиток і прогресування даного ускладнення ЦД.

Хворих на ППАДД розподілили на 4 групи. До першої увійшли 11 осіб, у яких не виявлено жодних змін на очному дні, та 6 пацієнтів із наявністю порушень, обумовлених ГБ. Другу групу склали хворі зі встановленою непроліферативною (92 особи), третю – препроліферативною (9 осіб) і четверту – проліферативною (3 особи) ретинопатією.

Проаналізовано вплив на розвиток і прогресування ДР у хворих на ППАДД таких чинників, як час із моменту появи перших скарг і встановлення діагнозу, вік маніфестації захворювання, глікемія на час встановлення діагнозу та на тлі пероральної цукрознижувальної терапії, термін призначення інсулінотерапії з моменту появи перших скарг і з

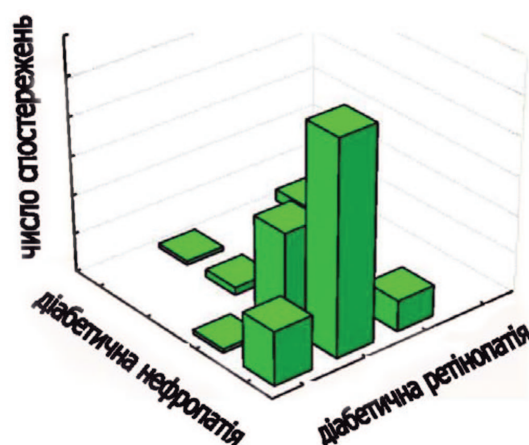


Рис. 1. Асоціативний зв'язок виникнення та прогресування діабетичних нефропатії та ретинопатії.

моменту встановлення діагнозу (табл. 3).

Встановлено, що чинниками впливу на розвиток і прогресування ДР у хворих на ППАДД ($p<0,05$) є час із моменту появи перших скарг і час із моменту встановлення діагнозу, тобто тривалість захворювання, а також термін до призначення інсулінотерапії як від моменту появи перших скарг, так і від моменту встановлення діагнозу. Останні два чинники відображають час перебування хворих у стані нестабільної субкомпенсації та/або декомпенсації вуглеводного обміну на тлі пероральної цукрознижувальної терапії.

Отримані результати свідчать про значущі відмінності впливу встановлених чинників лише між хворими, у яких не було визначено жодних змін сітківки, обумовлених ЦД, і хворими з різними стадіями ДР. Вірогідної різниці показників між хворими з різними стадіями ДР отримано не було (табл. 4).

Отже, слід вважати, що час із моменту появи перших скарг і час із моменту встановлення діагнозу, а також термін до призначення інсулінотерапії як від моменту появи перших скарг, так і від моменту встановлення діагнозу, є ініціюючими чинниками у розвитку ДР. У разі виникнення ДР вплив зазначених чинників на прогресування даного ускладнення ЦД нівелюється.

Таблиця 3

Вплив чинників перебігу повільно прогресуючого автоімунного діабету дорослих на розвиток і прогресування діабетичної ретинопатії за даними дисперсійного аналізу

Показник	df	F	p
Час із моменту появи перших скарг (роки)	3	9,399315	0,000013
Час із моменту встановлення діагнозу (роки)	3	8,830391	0,000025
Вік маніфестації захворювання (роки)	3	0,755297	0,521435
Глікемія на час встановлення діагнозу (ммоль/л)	3	2,071646	0,107833
Глікемія на тлі пероральної цукрознижувальної терапії (ммоль/л)	3	0,182178	0,908286
Термін від моменту появи перших скарг до призначення інсулінотерапії (роки)	3	6,179499	0,000640
Термін від моменту встановлення діагнозу до призначення інсулінотерапії (роки)	3	4,596879	0,004529

Примітка: df – число ступенів свободи; F – критерій Фішера; p – значущість впливу.

Таблиця 4

Аналіз впливу чинників перебігу прогресуючого автоімунного діабету дорослих на розвиток та прогресування діабетичної ретинопатії (M±m, Me [25; 75])

Чинник	Група хворих				Значущість відмінностей
	1 (відсутність змін сітківки, обумовлених ЦД, n=17)	2 (непроліферативна ретинопатія, n=92)	3 (препроліферативна ретинопатія, n=9)	4 (проліферативна ретинопатія, n=3)	
Час з моменту появи перших скарг (роки)	1,74±0,31 1,00 [1,00; 2,00]	3,69±0,20 4,00 [2,00; 5,00]	5,22±0,61 6,00 [4,50; 6,00]	5,67±0,88 6,00 [4,00; 7,00]	p ₁₋₂ =0,002 p ₁₋₃ =0,0002 p ₁₋₄ =0,01 p ₂₋₃ =0,14 p ₂₋₄ =0,35 p ₃₋₄ =0,99
Час з моменту встановлення діагнозу (роки)	1,26±0,29 1,00 [0,50; 2,00]	2,96±0,20 3,00 [1,00; 4,88]	4,41±0,58 5,00 [4,00; 5,00]	5,33±0,67 6,00 [4,00; 6,00]	p ₁₋₂ =0,006 p ₁₋₃ =0,006 p ₁₋₄ =0,005 p ₂₋₃ =0,15 p ₂₋₄ =0,17 p ₃₋₄ =0,90
Термін від моменту появи перших скарг до призначення інсулінотерапії (роки)	1,35±0,16 1,00 [1,00; 2,00]	2,81±0,17 2,55 [1,50; 4,00]	3,61±0,57 2,50 [2,00; 5,00]	4,00±1,15 4,00 [2,00; 6,00]	p ₁₋₂ =0,007 p ₁₋₃ =0,007 p ₁₋₄ =0,058 p ₂₋₃ =0,52 p ₂₋₄ =0,62 p ₃₋₄ =0,99
Термін від моменту встановлення діагнозу до призначення інсулінотерапії (роки)	0,87±0,17 0,50 [0,38; 1,25]	2,09±0,18 2,00 [0,50; 3,00]	2,74±0,73 2,00 [1,20; 5,00]	3,67±0,88 4,00 [2,00; 5,00]	p ₁₋₂ =0,049 p ₁₋₃ =0,049 p ₁₋₄ =0,053 p ₂₋₃ =0,71 p ₂₋₄ =0,42 p ₃₋₄ =0,86

Примітка: p – значущість відмінностей показників між групами за критерієм Шеффе.

ВИСНОВКИ

1. Не встановлено вірогідної різниці у частоті не-проліферативної та препроліферативної ретинопатії серед хворих із повільно прогресуючим автоімунним діабетом дорослих, цукровим діабетом 1-го та 2-го типів.
2. Не визначено вірогідної різниці у частоті мікроальбумінурії серед хворих із повільно прогресуючим автоімунним діабетом дорослих, цукровим діабетом 1-го та 2-го типів.
3. Протеїнурія (альбумінурія понад 300 мг/добу) визначалася лише у хворих із повільно прогресуючим автоімунним діабетом дорослих і цукровим діабетом 2-го типу.
4. Доведено вірогідний асоціативний зв'язок розвитку та прогресування діабетичної нефропатії та діабетичної ретинопатії у хворих із повільно прогресуючим автоімунним діабетом дорослих.
5. На відміну від хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів, у хворих із повільно прогресуючим автоімунним діабетом дорослих за наявності досить короткого діабетичного анамнезу зафіксовано виражені мікросудинні ускладнення (проліферативна ретинопатія, протеїнурична стадія нефропатії).
6. Встановлено, що чинниками впливу на розвиток діабетичної ретинопатії у хворих із повільно прогресуючим автоімунним діабетом дорослих є час із моменту появи перших скарг і час із моменту встановлення діагнозу, а також термін до призначення інсулінотерапії як від моменту появи перших скарг, так і від моменту встановлення діагнозу. У разі виникнення діабетичної ретинопатії вплив цих чинників на прогресування даного ускладнення нівелюється.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боднар П.М. Ендокринологія / П. М. Боднар. – К.: Здоров'я, 2002. – 512 с.
2. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин – М.: Медицина. 2000. – 672 с.
3. Кравчун Н.О. Особливості формування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету 2 типу у хворих із різними проявами метаболічного синдрому та їх фармакологічна корекція: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.14 / Кравчун Нонна Олександрівна; Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України. – Х., 2007. – 41 с.
4. Бондарь И.А. Прогнозирование риска развития микрососудистых осложнений при сахарном диабете 1-го типа / И.А. Бондарь, Е.Г. Максимова, О.Ю. Шабельникова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 4, Вып. 2. – С.103-106.

5. Маньковский Б.Н. Современная модель для прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов сахарным диабетом 2-го типа / Б.Н. Маньковский // Ліки України. – 2011. – №6. – С. 24-30.
6. Latent autoimmune diabetes mellitus in Adults (LADA): the Role of Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase in Diagnosis and Prediction of Insulin Dependency / P.Z. Zimmet, T. Tuomi, I.R. Mackay [et al.] // Diabetic Med. – 1994. – Vol. 11. – P. 299-303.
7. Nambam B. Latent autoimmune diabetes in adults: A distinct but heterogeneous clinical entity / B. Nambam, S. Aggarwal, A. Jain // Wld J. Diabetes. – 2010. – Vol. 15, № 1(4). – P. 111-115.
8. Bandurska-Stankiewicz E. Latent autoimmune diabetes in adults – LADA diabetes / E. Bandurska-Stankiewicz, I. Praszkiwicz, L. Surdykowski // Diabetologia Doswiadczalna i Kliniczna. – 2006. – Vol. 6, № 4. – P. 173-181.
9. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA) / B. Isomaa, P. Almgren, M. Henricsson [et al.] // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22, № 8. – P. 1347-1353.
10. Шіран А. Особливості функціонального стану серцево-судинної системи у хворих на повільно прогресуючий аутоімунний діабет дорослих / А. Шіран // Буков. мед. вісн. – 2007. – Т. 11, № 3. – С. 107-110.
11. Arikan E. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with Type 2 diabetes mellitus / E. Arikan, T. Sabuncu, E.M. Ozer // J. Diab. Compl. – 2005. – Vol. 19, № 5. – P. 254-258.
12. Соловьева О.Е. Особенности дебюта и развития сосудистых осложнений у больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.03, 14.00.06 / Соловьева Оксана Евгеньевна. – М., 2002. – 125 с.
13. Prevalence of LADA and frequency of GAD antibodies in diabetic patients with end-stage renal disease and dialysis treatment in Austria / G. Biesenbach, M. Auinger, M. Clodi [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20, №3. – P. 559-565.
14. Aschner P.J. Metabolic memory for vascular disease in diabetes / P.J. Aschner, A.J. Ruiz // Diabetes. Technol. Ther. – 2012. – Vol. 14, Suppl. 11. – P. 68-74.

РЕЗЮМЕ

Формирование микрососудистых осложнений у больных медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых
Т.М. Тихонова

При обследовании 261 больного с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых, сахарным диабетом 1-го и 2-го типов при средней длительности заболевания $3,41 \pm 0,13$ года не установлено достоверной разницы в частоте непролиферативной и препролиферативной ретинопатии, а также микроальбуминурии. Выраженные микрососудистые осложнения (пролифе-

ративная ретинопатия, протеинурическая стадия нефропатии) выявлены только у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых. У этих пациентов установлена достоверная ассоциативная связь развития и прогрессирования нефропатии и ретинопатии. Факторами, влияющими на развитие ретинопатии у этой категории больных, определены время с момента появления первых жалоб и время с момента установления диагноза, а также время до назначения инсулинотерапии как с момента появления первых жалоб, так и с момента установления диагноза. В случае возникновения диабетической ретинопатии влияние указанных факторов на прогрессирование данного осложнения нивелируется.

Ключевые слова: медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия.

SUMMARY

Formation of microvascular complications in patients with slowly progressive autoimmune diabetes in adults

T. Tykhonova

The examination of 261 patients with slowly progressive autoimmune diabetes of adults (LADA), diabetes mellitus type 1 and 2 with an average duration of disease $3,41 \pm 0,13$ years not found a significant difference in the frequency of non-proliferative and preproliferative retinopathy, as well as microalbuminuria. Expressed microvascular complications (proliferative retinopathy, proteinuric stage of nephropathy) were detected only in patients with slowly progressive autoimmune diabetes of adults. In these patients an association was established reliable relationship between the development and progression of nephropathy and retinopathy. The factors influencing the development of retinopathy in these patient were defined as the time from the onset of complaints and the time since diagnosis was established, and the time of until insulin prescription as from the time of the first complaint, and after diagnosis establishment. In the case of diabetic retinopathy development the effect of these factors on the progression of this complication disappears.

Key words: slowly progressive autoimmune diabetes in adults (LADA), diabetic nephropathy, diabetic retinopathy.

Дата надходження до редакції 29.01.2014 р.