

Латентный аутоиммунный диабет взрослых: информативность аутоантител

Ю.В. СИЛКО, Т.В. НИКОНОВА, О.Н. ИВАНОВА, С.М. СТЕПАНОВА, М.В. ШЕСТАКОВА, И.И. ДЕДОВ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить распространенность аутоантител (аутоАТ), ассоциированных с развитием сахарного диабета 1-го типа (СД-1) при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA) в Российской Федерации.

Материалы и методы. Обследовали 96 пациентов (46 женщин и 50 мужчин) с LADA. Всем пациентам выполнено иммунологическое исследование, включавшее определение аутоАТ GADA, IA-2A, ICA, ZnT8A, IAA.

Результаты. У 61,5% обследованных определили GADA. ICA выявлены у 24%, IA-2A — у 57,3%. АутоАТ встречались в комбинации чаще, чем изолированно. Реже всего встречались IAA — у 8,3% и только в комбинациях. АутоАТ ZnT8A обнаружены у 52,1% обследованных, у 5,2% обследованных они определялись изолированно.

Заключение. Наиболее часто встречающимися при LADA являются аутоАТ GADA, IA-2A и ZnT8. Определение только GADA является недостаточным, так как они обнаруживаются лишь у 61,5% пациентов. IA-2A и ZnT8A, встречающиеся у 57,3 и 52,1% пациентов соответственно, также должны применяться в диагностике LADA. ICA встречаются значительно реже, и наряду с IAA могут быть дополнительными маркерами LADA.

Ключевые слова: сахарный диабет, LADA, латентный аутоиммунный диабет взрослых, ICA, IA-2A, GADA, ZnT8, аутоантитела к транспортеру цинка T8.

Latent autoimmune diabetes of adults (LADA): The informative value of autoantibodies

Yu.V. SILKO, T.V. NIKONOVA, O.N. IVANOVA, S.M. STEPANOVA, M.V. SHESTAKOVA, I.I. DEDOV

Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To investigate the prevalence of autoantibodies (autoAbs) associated with the development of type 1 diabetes mellitus (T1DM) in latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in the Russian Federation.

Subjects and methods. A total of 96 patients (46 women and 50 men) with LADA were examined. All the patients underwent an immunological examination including the determination of autoAbs, such as glutamic acid decarboxylase autoAbs (GADA), islet antigen-2 auto-Abs (IA-2A), islet cell cytoplasmic auto-Abs (ICA), zinc transporter 8 auto-Abs (ZnT8A), and insulin auto-Abs (IAA).

Results. GADAs were found in 61.5% of the examinees. ICAs were detected in 24%, IA-2As were observed in 57.3%. AutoAbs were more frequently observed in combination than alone. IAAs were least commonly seen in 8.3% and only in combinations. ZnT8As were found in 52.1% of the examinees and they were present alone in 5.2%.

Conclusion. The antibodies that are most frequently observed in LADA are GADAs, IA-2As and ZnT8As. It is insufficient to identify only GADAs, as the latter are found in only 61.5% of the patients. IA-2As and ZnT8As, which are present in 57.3% and 52.1% of the patients, respectively, should also be used in the diagnosis of LADA. ICAs are much less commonly seen and along with IAAs may be additional markers for LADA.

Keywords: diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes of adults, islet cell cytoplasmic autoantibodies, islet antigen-2 autoantibodies, glutamic acid decarboxylase autoantibodies, zinc transporter 8 autoantibodies.

АутоАТ — аутоантитела
СД — сахарный диабет
СД-1 — СД 1-го типа
СД-2 — СД 2-го типа
GADA — аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе
IA-2A — аутоАТ к тирозинфосфатазе

IAA — аутоАТ к инсулину
ICA — аутоАТ к островковым клеткам
LADA — латентный аутоиммунный диабет взрослых
ZnT8A — аутоАТ к транспортеру цинка

Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA) — медленно-прогрессирующая форма аутоиммунного сахарного диабета (СД), в клинической картине и патогенезе которого принимают участие механизмы, характерные для СД как 1-го (СД-1), так и 2-го (СД-2) типов [1, 2]. Термином LADA часто описывают состояние пациентов с клинической картиной СД-2 в дебюте заболевания, более медленным, чем при классическом СД-1, развитием дисфункции β-клеток и наличием положительных аутоантител (аутоАТ) к компонентам β-клеток [3]. Для диагностики LADA используются следующие критерии: положи-

тельные аутоАТ к глутаматдекарбоксилазе (или к другим компонентам островковых клеток), отсутствие потребности в экзогенном инсулине на протяжении по крайней мере 6 мес после постановки диагноза, возраст дебюта 30—35 лет и старше [4].

Часто такой вариант течения СД, как LADA, вовремя не диагностируется. Из-за постепенного развития метаболических нарушений врач расценивает пациента, как больного СД-2, не определяя при этом аутоАТ к компонентам β-клеток. Если LADA все же предположен, то, как правило, диагностика включает определение аутоАТ к

Таблица 1. Частота выявления аутоАТ у 96 обследованных с LADA

АутоАТ	Изолированно, абс. (%)	Комбинации, абс. (%)
GADA	11 (11,5)	48 (50)
ICA	4 (4,2)	19 (19,8)
IA-2A	10 (10,4)	45 (46,9)
IAA	0	8 (8,3)
ZnT8A	5 (5,2)	45 (46,9)
Комбинации	66 (68,8)	
Положительные	96 (100)	
Отрицательные	0	

глутаматдекарбоксилазе (GADA) и островковым клеткам (ICA). АутоАТ к тирозинфосфатазе (IA-2A) и инсулину (IAA) определяют реже. В большинстве случаев аутоАТ к транспортеру цинка (ZnT8A) не определяют вовсе. Между тем ZnT8A специфичны при аутоиммунном СД, каким является и LADA [5].

Исследование частоты выявления аутоАТ при LADA в Российской Федерации вызывает большой интерес, поскольку имеются данные о различной их распространенности в зависимости от ряда факторов, к которым относятся принадлежность к конкретной этнической группе. Полученные результаты позволят выявить диагностическую значимость и информативность как отдельных видов аутоАТ, так и их комбинаций, позволят разработать диагностическую концепцию, способствующую своевременному выявлению новых случаев LADA.

Целью нашего исследования являлось изучение распространенности аутоАТ, ассоциированных с развитием СД-1 при LADA в Российской Федерации.

Материалы и методы

В исследование включили 96 пациентов (46 женщин и 50 мужчин) с LADA. Диагноз LADA устанавливали у пациентов с дебютом заболевания в возрасте старше 30 лет; постепенным началом; наличием по крайней мере одного вида положительных аутоАТ, ассоциированного с СД-1; отсутствием кетонурии в дебюте; нормальными уровнями базальной концентрации С-пептида. Медиана возраста пациентов на момент установления диагноза составила 34 (31,0; 42,0) года.

В исследование включали пациентов с длительностью заболевания до 5 лет: 51 человек — с длительностью до 1 года, 45 — от 1 года до 5 лет.

Всем пациентам проведено иммунологическое исследование, включавшее определение аутоАТ к цитоплазматическим структурам: ICA, GADA, IA-2A, ZnT8A, IAA. Количественное определение антител осуществляли твердофазным иммуноферментным методом ELISA (Medizymanti-IA2, Medipan; Isletest-GAD ELISA, Biomerica; Isletest-ICAELISA, Biomerica; Medizymanti-ZnT8, Medipan; Medizymanti-Insulin ELISA, ORGENTEC).

Сведения об авторах:

Никонова Татьяна Васильевна — д.м.н., в.н.с. отд-ния программного обучения и лечения

Иванова Ольга Николаевна — к.б.н., в.н.с., зав. лаб. генетики и клинической иммунологии

Степанова Светлана Михайловна — н.с. лаб. генетики и клинической иммунологии

Шестакова Марина Владимировна — д.м.н., проф., дир. Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Дедов Иван Иванович — акад. РАН, дир. ФГБУ «Эндокринологический научный центр»

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр». Все пациенты подписали информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием прикладных программ Statistica («StatSoft Inc», США, версия 8.0). Описательные статистические данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Ме (25-й процентиль; 75-й процентиль) и массовой доли (%).

Результаты

У всех обследованных пациентов выявлены положительные аутоАТ, однако их распространенность и сочетания были различными. Превалировали аутоАТ GADA — у 59 (61,5%). ICA выявлены у 23 (24%) человек, IA-2A — у 55 (57,3%), IAA — у 8 (8,3%), все в различных комбинациях. АутоАТ ZnT8A обнаружены у 50 (52,1 %) обследованных с LADA. Изолированно ZnT8A выявлены у 5 (5,2%) больных, у которых другие аутоАТ не обнаружены. Все изучаемые аутоАТ встречались в комбинациях чаще, чем изолированно (табл. 1).

Комбинации аутоАТ обнаружены у 68,8% обследованных (табл. 2). Комбинации из 2 аутоАТ наблюдались в 38,5% случаев, из 2 — в 27,1%, из 4 — в 2,1%. Комбинация из всех 5 исследуемых аутоАТ выявлена только у 1 (1,04%) пациента. Чаще всего наблюдалась комбинация из следующих аутоАТ: GADA+IA-2A+ZnT8A — у 14,6% обследованных. В комбинациях из 4 аутоАТ обнаружены ZnT8A и GADA.

Обсуждение

Для диагностики LADA, как правило, определяют GADA, реже — IA-2A, ICA и IAA. Совсем недавно в мировой литературе ZnT8A стали рассматривать как перспективный маркер аутоиммунной деструкции β-клеток. ZnT8A обнаружены благодаря работам J. Wenzlau и соавт. [6]. Авторы обследовали 223 пациентов с впервые выявленным СД-1, у 62,3% из них в дебюте обнаружены антитела к ZnT8. Впоследствии их распространенность стали изучать и при LADA.

Как известно, распространенность различных видов аутоАТ при аутоиммунном СД довольно сильно различается в разных этнических группах, в отдельных регионах. Распространенность аутоАТ зависит также от возраста дебюта заболевания. В частности, по данным литературы, IAA чаще встречаются у детей и значитель-

Контактная информация:

Силко Юлия Викторовна — аспирант, e-mail: alekseevauv@bk.ru

Таблица 2. Комбинации аутоАТ у 66 обследованных с LADA

Комбинация аутоАТ	Число пациентов с LADA
IA-2A + ZnT8A	10
GADA + ZnT8A	10
GADA + IA-2A	9
IAA + ZnT8A	1
GADA + ICA	5
ZnT8A + ICA	1
GADA + IAA	1
IA-2A + ICA + ZnT8A	6
GADA + IA-2A + ZnT8A	14
GADA + IA-2A + ICA	3
GADA + ICA + IAA	3
GADA + IAA + IA-2A + ZnT8A	2
GADA + ICA + IAA + IA-2A + ZnT8A	1

но реже во взрослом возрасте, в то время как GADA наиболее часто определяются при аутоиммунном СД с поздним дебютом [7, 8].

В европейском исследовании Action LADA 7, изучающем распространенность LADA в странах Европы, у 598 (9,7%) из 6156 обследованных пациентов в возрасте от 30 до 70 лет с длительностью СД до 5 лет обнаружены положительные аутоАТ. При этом у 541 (8,8%) из 6156 обнаружены GADA, что составляет 90,5% всех пациентов с положительными аутоАТ, в то время как IA-2A и ZnT8A идентифицированы у 18–24% [9].

В исследовании, проведенном в Китае (LADA China 5), среди 2388 взрослых пациентов с впервые выявленным СД, не получающих инсулинотерапию, у 206 (8,6%) имелись положительные аутоАТ и состояние расценено как LADA. Среди аутоАТ GADA также преобладали, но составили только 67%. У 33% пациентов с LADA идентифицированы также другие аутоАТ, включающие IA-2A, ZnT8A, IAA, с большей частотой, чем в Европе. У 177 (85,9%) из 206 обследованных имелись аутоАТ одного вида [10].

В итальянском исследовании NIRAD 4 (Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes) из 4250 взрослых участников с СД длительностью до 5 лет, не получающих инсулинотерапию у 193 (4,5%) выявлены положительные аутоАТ GADA или IA-2A. Из них у 191 обнаружены положительные GADA, у 39 — IA-2A, у 18,6% — ZnT8A [11].

Целью еще одного исследования являлась оценка распространенности ZnT8A у пациентов с медленно прогрессирующим аутоиммунным СД в популяции аргентинцев. Из 271 пациента, первоначально классифицированного как больные СД-2, у 60 (22,1%) имелся как минимум один вид аутоАТ, ассоциированный с СД-1, у 7 (2,6%) из 271 — IAA, у 34 (12,5%) — GADA, у 9 (3,3%) — IA-2A, у 29 (10,7%) — ZnT8A. Таким образом, из 60 пациентов у 56,6% имелись GADA, у 48,3% — ZnT8A [12].

В недавнем исследовании, проведенном в Италии, из 210 пациентов с LADA у 68 (32,4%) обнаружены ZnT8A, у 44 (20,9%) — IA-2A [7].

Очевидно, что в большинстве приведенных исследований при LADA преобладали GADA. В нашем исследовании GADA также встречались несколько чаще (61,5%), чем другие виды аутоАТ.

Кроме того, в нашей работе в отличие от большинства приведенных исследований, аутоАТ изолированно наблюдались реже, чем в комбинациях. Это, вероятнее всего, связано с тем, что в большинстве работ определялись 1–2 вида аутоАТ, ассоциированных с СД-1. Определение 5 видов аутоАТ, как в нашей работе, повышает вероятность обнаружения их комбинаций, а также диагностические возможности.

IAA нами выявлены в 8,3% случаев; это подтверждает предположения о том, что эти антитела больше характерны для СД-1 с дебютом в детском возрасте и реже встречаются при LADA. Кроме того, в нашей работе они не встречались изолированно ни у одного пациента.

ZnT8A обнаружены у 52,1% обследованных. Следует отметить, что в 5,2% они определялись изолированно. IA-2A выявлены у 57,3% пациентов, что превышает частоту их обнаружения в большинстве европейских исследований. В нашем исследовании чаще всего — у 14,6% обследованных наблюдалась комбинация из следующих аутоАТ: GADA+IA-2A+ZnT8A.

Заключение

Таким образом, в популяции россиян при LADA наиболее часто встречаются GADA, IA-2A и ZnT8A. Определение только GADA в диагностических целях недостаточно, так как они обнаруживаются лишь у 61,5% пациентов. IA-2A и ZnT8A, встречающиеся у 57,3 и 52,1 % пациентов соответственно, также являются важными диагностическими маркерами LADA. ICA встречаются значительно реже и наряду с IAA могут быть дополнительными маркерами LADA.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Basile K, Guy V, Schwartz S, Grant S. Overlap of Genetic Susceptibility to type 1 diabetes, type 2 diabetes, and Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Curr Diab Report*. 2014;14:550. doi:10.1007/s11892-014-0550-9
2. Laugesen E, Ostergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adults: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med*. 2015;32(7):843-852. doi:10.1111/dme.12700
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Кураева Т.Л., Титович Е.В., Никонова Т.В. Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета. *Вестник РАМН*. 2015;2:189-195.
4. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014;383:1084-1094. doi:10.1016/S0140-6736(13)62219-9
5. Liao Y, Xiang Y, Zhou Z. Diagnostic criteria of latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a review and reflection. *Front Med*. 2012;6(3):243-247. doi:10.1007/s11684-012-0201-y
6. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human 1 type diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(43):17040-17045. doi:10.1073/pnas.0705894104
7. Delitala AP, Pes GM, Fanciulli G, Maioli M et al. Organ-specific antibodies in LADA patients for the prediction of insulin dependence. *Endocrine Res*. 2016;11:1-6. doi:10.3109/07435800.2015.1136934
8. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, Jia W et al. Frequency, Immunogenetics, and Clinical Characteristics of Latent Autoimmune Diabetes in China (LADA China Study). *Diabetes*. 2013;62:543-550. doi:10.2337/db12-0207
9. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36:908-913. doi:10.2337/dc12-0931
10. Xiang Y, Huang G, Shan Z, Pan L, Luo S et al. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies are dominant but insufficient to identify most Chinese with adult-onset non-insulin requiring autoimmune diabetes: LADA China study 5. *Acta Diabetologica*. 2015;52:1121-1127. doi:10.1007/s00592-015-0799-8
11. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care*. 2010;33:104-108. doi:10.2337/dc08-2305
12. Trabucchi A, Faccinetti NI, Guerra LL, Puchulu FM et al. Detection and characterization of ZnT8 autoantibodies could help to screen latent autoimmune diabetes in adult-onset patients with type 2 phenotype. *Autoimmunity*. 2012;45(2):137-142. doi:10.3109/08916934.2011.604658

Поступила 25.04.2016