

УДК 616.379-008.64

В. И. Парихаладзе, О. А. Гончарова, И. М. Ильина

Харьковская медицинская академия последипломного образования, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ С КЛИНИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ 2 ТИПА У ЛИЦ С НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

На основании исследования аутоантител к ICA и GAD у 126 больных с изначальным диагнозом сахарный диабет 2 типа LADA установлен в 16,7 %, причем, практически с одинаковой частотой в подгруппах с нормальной, избыточной массой тела и с ожирением. У больных с нормальной массой тела при отсутствии достоверных различий возраста к моменту дебюта диабета и длительности заболевания LADA характеризовался тенденцией к большей частоте гипертонической болезни, а СД 2 типа – более частым выраженным увеличением окружности талии и гипертриглицеридемией, что может свидетельствовать о гетерогенности у них кардиального риска.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, факторы кардиального риска.

Сахарный диабет (СД) у лиц с нормальной массой тела (норм МТ) в период диагностики заболевания стал активно изучаться в последнее время. Поводом для этого явились результаты ряда популяционных исследований, которые продемонстрировали, что у контингента больных СД 2 типа с норм МТ частота инфарктов миокарда, инсультов, в т. ч. фатальных, а также общая, кардиальная и некардиальная смертность выше, чем при ожирении [5, 6]. Среди обсуждаемых причин такой закономерности не исключается роль иммунологического фактора, влияющего на функциональную активность β -клеток [3]. Объектом исследования для установления правомерности данной гипотезы является медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых (LADA), тем более, что существует мнение о том, что он характерен в большей степени для лиц без ожирения. Известно, что СД 1 типа во взрослой популяции может быть представлен в виде двух клинических форм: с быстрым развитием аутоиммунной деструкции β -клеток и как LADA [2, 4]. Диагностика LADA на начальных этапах заболевания остается проблематичной. Основными диагностическими маркерами являются аутоантитела (АТ) к глутамат карбоксилазе (GAD), к цитоплазматическому антигену β -клеток (ICA) и в меньшей мере к инсулину (IAA). Схожесть клинической картины LADA и СД 2 типа затрудняет дифференциальную диагностику заболеваний. В то же время важность раннего выделения больных с LADA определяется особенностями тактики лечения, которая, должна учитывать необходимость сохранения секреторных возможностей β -клеток. Кроме того, на сегодня не вызывает сомнений, что СД (и 1, и 2 типа) является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а конкретизация путей реализации такого риска при разных генотипах СД определяет адекватные пути профилактики [8, 9].

Целью работы было установить частоту LADA у больных с изначальным диагнозом сахарный диабет 2 типа при различной массе тела и определить особенности генеза кардиального риска в группах с положительными и отрицательными аутоантителами к антигенам β -клеток.

Материал и методы исследования. Обследовано 126 пациентов с изначальным диагнозом СД 2 типа. Иммунологическое исследование включало определение АТ к ICA (с помощью набора Isletest-ICA ELICA BIOMETRICA, Germany) и изоформе GAD (с помощью набора Isletest-GAD ELICA BIOMETRICA, Germany). Интерпретация результатов была следующей: - АТ к ICA < 0,95 – отрицательный; >1,05 – положительный; 0,95-1,05 – неопределенный; - АТ к GAD < 1,0 – отрицательный; >1,05 – положительный; 1,0-1,05 – неопределенный. Исследование проведено иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100. Также исследован уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) с помощью набора Insulin DRG ELISA REF EIA 2935 иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 4700. Рассчитана частота повышения уровней исследованных АТ (положительные + сомнительные результаты) в подгруппах с различным индексом массы тела (ИМТ). У лиц с нормМТ проведен сравнительный анализ клинических и параклинических показателей в подгруппах с положительными (+ сомнительными) и отрицательными результатами иммунологического исследования, в т. ч. оценен возраст дебюта заболевания, уровни холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), наличие артериальной гипертензии (АГ), потребность в инсулинотерапии.

Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft® Excel 2013. Была проведена проверка распределения количественных данных на соответствие закону Гауса (нормального распределения). Для анализа данных с нормальным распределением

использовали методы параметрической статистики. Вычислялись следующие данные: средние арифметические, стандартные отклонения и статистические ошибки. Достоверность различий средних величин определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Различие считали достоверным при значении $P < 0,05$ [1].

Результаты исследования и их обсуждение. При иммунологическом обследовании установлено, что у 22 из 126 больных с изначальным диагнозом СД 2 типа (16,7 %) уровни аутоантител к островковым клеткам превышали нормы. В обследованной группе больных чаще превышали нормы АТ к ICA, чем к GAD (14,3 против 3,6 %). Лишь у одного пациента были повышены уровни обоих антител. Повышение уровней АТ к ICA и АТ к GAD определялось не только в подгруппе с нормМТ, но и при избМТ, и при Ож (табл.1).

Таблица 1

Частота выявления аутоантител к ICA и GAD в зависимости от индекса массы тела

Группы больных	n	Уровни АТ (частота в %)					
		АТ к ICA			АТ к GAD		
		отриц.	сомнит.	полож.	отриц.	сомнит.	полож.
нормМТ	84	85,7	2,4	11,9	95,2	–	4,8
избМТ	20	85,0	5,0	10,0	100,0	–	–
Ож	22	86,4	–	13,6	95,5	–	4,5

Если суммировать частоту сомнительных и положительных результатов, то относительно АТ к ICA этот показатель оказался примерно одинаковым у больных с нормМТ (14,3 %), избМТ (15,5) и Ож (13,2 %). Реже выявлялись АТ к GAD: 4,8 % при нормМТ и 4,5 % при Ож при отсутствии положительных результатов в группе с избМТ. Таким образом, избМТ либо Ож у больных с клиническим фенотипом СД 2 типа не исключает наличие у них LADA.

Более подробно исследованы данные у больных с нормМТ. Одним из клинических ориентиров LADA является дебют заболевания в возрасте 35-45 лет. В обследованной группе возрастные характеристики подгрупп с наличием и отсутствием АТ свидетельствуют, что возраст манифестации диабета в указанных подгруппах достоверно не отличался: $48,1 \pm 5,02$ против $47,73$ лет, соответственно, ($P > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Возрастные характеристики (число лет) больных сахарным диабетом с положительными (АТ+) и отрицательными (АТ-) аутоантителами к антигенам β -клеток

Группы больных	Число наблюдений	Возраст (лет)	Возраст дебюта СД	Длительность заболевания
АТ+	16	$54,6 \pm 4,35$	$48,1 \pm 5,02$	$6,5 \pm 1,09$
АТ-	68	$55,9 \pm 1,59$	$47,7 \pm 1,63$	$8,5 \pm 1,01$

Более ранняя потребность в инсулинотерапии считается одной из отличительных клинических ориентиров LADA от СД 2 типа, но при этом от СД 1 типа LADA отличается тем, что больные более 6 месяцев от дебюта заболевания не требуют назначения инсулина. В наших исследованиях на момент нахождения в клинике инсулин получали 50,0 % больных с АТ+ и 45,5 % - с АТ- при том, что длительность заболевания оказалась большей в группе с АТ- ($8,5 \pm 1,01$ против $6,5 \pm 1,09$ лет). На этом фоне в подгруппе с АТ+ имел место достоверно более высокий уровень ИРИ ($15,31 \pm 1,36$ против $11,85 \pm 0,99$, $P < 0,05$). При этом уровень ИРИ в обеих группах был в пределах референтной нормы. У больных с нормМТ в зависимости от наличия АТ к островковым клеткам рассмотрена частота таких значимых факторов риска атерогенной кардиопатологии как наличие метаболического Ож (по уровню окружности талии (ОТ)), гипертонической болезни и дислипидемии.

Величина ОТ в подгруппе с АТ+ у большинства больных (62,5 %) превышала нормативы, рекомендованные IDF (2005 г.) – 80 см для женщин и 94 см для мужчин, но не превышала нормативы АТР III – 88 см и 102 см, соответственно, т.е. находилась в пределах так называемой «тревожной зоны». У остальных 37,5 % ОТ была в пределах нормативов IDF. В подгруппе с АТ- распределение больных в зависимости от величины ОТ было следующим: у 32,4 % - в пределах нормы; у 61,7 % - в «тревожной зоне», у 5,9 % - превышали ноормативы АТР III (табл. 3.).

Таблица 3

Распределение больных с АТ+ и АТ- в зависимости от размера окружности талии

Группы больных	Число наблюдений	Частота (в %) группы с различной величиной окружности талии		
		ж < 80 см, м < 94 см	ж 80-88 см, м 94-102 см	ж > 88 см, м > 94 см
АТ+	16	37,5	62,5	–
АТ-	68	32,4	61,7	5,9

Результаты исследования свидетельствуют, что при отсутствии достоверных различий в частоте нормальных либо увеличенных размеров ОТ, для лиц с АТ+ не характерно значительное увеличение ОТ, в отличие от лиц с АТ-. Данные о частоте гипертонической болезни, а также уровнях ХС и ТГ в крови, повышение которых является общеизвестным фактором риска атерогенной сердечно-сосудистой патологии, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Частота гипертонии и уровни холестерина и триглицеридов при АТ+ и АТ- у больных сахарным диабетом с нормальной массой тела

Группы больных	Число наблюдений	Частота гипертонии (%)	Уровень ХС ммоль/л	Уровень ТГ ммоль/л
АТ+	16	75,0	5,43±0,22	1,36±0,14
АТ-	68	54,5	5,7±0,27	1,81±0,16
P	-	0,05<P<0,1	-	<0,05

Установлено, что в подгруппе АТ+ гипертоническая болезнь диагностирована в 1,4 раза чаще, чем в подгруппе АТ- (0,05<P<0,1). В то же время при АТ- определен достоверно (P<0,05) более высокий уровень ТГ превышающий референтные нормы и на 5 % выше уровень ХС. Эти результаты можно интерпретировать так, что вклад в более высокую частоту атерогенной кардиальной патологии у больных СД с нормМТ при отсутствии аутоантител к β-клеткам вносят дислипидемия и метаболическое Ож, а при АТ+ - гипертоническая болезнь, в развитии которой велика роль дискордантности в функционировании вегетативной нервной системы (с преобладанием симпатического отдела), а также нарушений эндокринной регуляции в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Рядом популяционных исследований установлено, что больные с клиническим фенотипом СД 2 типа с нормМТ имеют больший риск преждевременной смертности, причем, кардиальной и некардиальной, чем больные с избМТ или Ож. По одной из гипотез, причиной такой ситуации является отличие СД у лиц с нормМТ по каким-то параметрам, в т.ч. генетическим или иммунологическим. Эта версия обосновывает актуальность установления частоты аутоиммунной формы диабета у взрослых – а это LADA – и выявления особенностей его становления и течения, наличия факторов сердечно-сосудистого риска. Именно решению этой задачи посвящено данное исследование. Единственными достоверными признаками LADA у больных с клиническим фенотипом СД 2 типа является повышение аутоантител к островковым клеткам [7], которое выявлено в данном исследовании в 16,7 % случаев, причем, примерно с одинаковой частотой у контингента с нормМТ, избМТ и Ож. Этот результат позволяет сделать вывод, что доля возможного влияния иммунологического фактора на негативный прогноз для больных СД с нормМТ не столь значительна и, кроме того, одинаковая частота LADA и при избМТ, и при Ож не дает оснований считать, что иммунологический фактор более негативно влияет на лиц с нормМТ.

При нормМТ больные с АТ+ и АТ- имели некоторые различия в частоте общепризнанных значимых факторов риска атерогенной кардиальной патологии. Обращает на себя внимание, что при длительности диабета в группе с АТ+ 6,5±1,09 лет, а в группе с АТ- 8,5±1,01 лет частота гипертонической болезни имеет тенденцию к нарастанию (0,05<P<0,1) на фоне наличия аутоантител к островковым β-клеткам. В то же время в группе с АТ- оказался достоверно выше уровень ТГ (P<0,05). Наличие метаболического Ож (по уровням ОТ в рамках существующих критериев, нормативы которых требуют коррекции для использования у лиц с нормМТ) выявлялось несколько чаще в подгруппе с АТ- (67,6 % против 62,5 %), причем, у 5,9 % из них имело место значительное повышение ОТ. Эти данные позволяют предположить, что механизмы развития атерогенной кардиопатологии у больных с СД на фоне нормМТ имеют свои особенности в зависимости от наличия аутоантител к островковым β-клеткам.

Выводы

1. Частота LADA среди больных с изначальным диагнозом сахарный диабет 2 типа составляет 16,7 % и примерно одинакова при нормальной и избыточной массе тела, а также при ожирении.
2. Такие клинические ориентиры диагностики LADA как возраст дебюта заболевания, частота инсулинопотребности через 6 лет от дебюта заболевания на имеют достоверного различия с больными сахарным диабетом 2 типа.
3. Среди факторов риска атерогенной сердечно-сосудистой патологии при LADA чаще выявляется гипертоническая болезнь, а при сахарном диабете 2 типа – антропометрические признаки метаболического ожирения и дислипидемия с гипертриглицеридемией.

Список літератури

1. Атраментова Л. О. Статистичні методи в біології / Л. О. Атраментова, О. М. Утєвська // – Х.: ХНУ імені В.Н. Каразіна, - 2007. – 288 с.
2. Кононенко И. В. Функциональное состояние β -клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых / И. В. Кононенко, С. А. Прокофьев, О. М. Смирнова // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т 50. - №1. – С. 18-22.
3. Brahmshatriya P. P. Characteristics and Prevalence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) / P. P. Brahmshatriya, A. A. Mehta, B. D. Saboo [et al.] // ISRN Pharmacology. – 2012. – Vol. 2 – P. 3-11.
4. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications // Report of a WHO Consultation. – Geneva, - 1999.
5. Doehner W. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: An analysis of the PROactive study population / W. Doehner, E. Erdmann, R. Cairns [et al.] // Int J Cardiol. - 2011. - Vol. 162(1). – P.20-26.
6. Romero-Corral A. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality / A. Romero-Corral, V. K. Somers, J. Sierra-Johnson [et al.] // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31 (6). – P.737-746.
7. Naik R. G. Latent autoimmune diabetes in adults / R. G. Naik, B. M. Brooks-Worrell, P. Palmer // J. Clin. Endocrinol Metab. – 2009. – Vol.94 (12). – P. 4635-4644.
8. Subedi B. Н. Роль статинов в лечении сахарного диабета / В. Н. Subedi, R. Tota-Mahara, i M. G. Silverman [et al.] // Практична ангіологія – 2014. - №2 (65). – С.28-34.
9. Wildman R. P. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004) / R. P. Wildman, P. Muntner, K. Reynolds [et al.] // Arch Intern Med. – 2008. – Vol.168(15). – P. 1617-1624.

Реферати**ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІЗ КЛІНІЧНИМ ФЕНОТИПОМ 2 ТИПУ У ХВОРИХ ІЗ НОРМАЛЬНОЮ МАСОЮ ТІЛА**

Парцхаладзе В. І., Гончарова О. А., Ільїна І. М.

На підставі вивчення антитіл до ICA та GAD у 126 хворих з початковим діагнозом цукровий діабет 2 типу LADA був виявлен в 16,7%, при чому практично з однаковою частотою у підгрупах з нормальною, надлишковою масою тіла та ожирінням. У хворих з нормальною масою тіла за відсутності вірогідної різниці відносно віку дебюта діабету та тривалості захворювання LADA характеризувався тенденцією до більшої частоти вираженого підвищення обігу талії та гіпертригліцеридемією, що може свідчити про гетерогенність у них кардіального ризику.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, фактори кардіального ризику.

Стаття надійшла 19.06.2014 р.

DIABETES MELLITUS WITH CLINICAL PHENOTYPE OF TYPE 2 PATIENTS WITH NORMAL BODY WEIGHT

Partshaladze V. I., Goncharova O. A., Ilina I. M.

Based on the study of autoantibodies to GAD and ICA in 126 patients with an initial diagnosis of type 2 diabetes LADA set to 16.7%, with almost the same frequency in the subgroups with normal, overweight and obese. In patients with normal body weight in the absence of significant differences in age at the time of the debut of diabetes and duration of the disease was characterized by LADA trend towards greater frequency of hypertension and type 2 diabetes - a frequent pronounced increase in waist circumference and hypertriglyceridemia, which may indicate the heterogeneity of their cardiac risk.

Key words: type 2 diabetes, cardiac risk factors.

Рецензент Запорожець Т.М.

УДК 616.314.19+616.314.17]-002-08

Т. О. Петрушанко, Н. В. Котелевська, І. Ю. Литовченко, А. К. Ніколішин
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава**ЗАСТОСУВАННЯ ВАКУУМ-ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПЕРІОДОНТИТІВ ТА ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ**

У статті наведений аналіз віддалених результатів лікування хворих на різні форми верхівкових періодонтитів та хворих на генералізований пародонтит із застосуванням вакуум-методик в комплексній терапії. Автори впровадили в клінічні дослідження власний запатентований метод застосування вакууму, який дозований за часом та розрідженням, за допомогою удосконалення апарату АЛП-02. У клінічних умовах спостерігали 81 хворого на гострий гнійний та загострений хронічний верхівковий періодонтит, 46 хворих на генералізований пародонтит I та II ступенів тяжкості, з хронічним перебігом. Доведено, що використання вакуум-терапії в комплексному лікуванні захворювань порожнини рота має високу ефективність у віддалених термінах спостережень.

Ключові слова: періодонтит, генералізований пародонтит, лікування, віддалені результати, вакуум-терапія.

Робота є фрагментом НДР „Патогенетичні підходи до методів лікування основних стоматологічних захворювань на основі вивчення механізмів пошкодження твердих тканин зубів, тканин ендодонту, пародонту та СОПР” (державний реєстраційний №0110U004411).

Останнім часом все більше підвищується інтерес до використання в комплексному лікуванні основних стоматологічних захворювань методів фізіотерапії. Це зумовлено, насамперед, зростанням частоти алергічних реакцій і ускладнень після застосування традиційної медикаментозної терапії: антибіотиків, сульфаніламідних, гормональних та інших препаратів. Погіршення екології, порушення у пацієнтів імунного статусу, висока мінливість мікроорганізмів, які, в значній мірі, є етіологічними