

АБСОЛЮТНАЯ ИНСУЛИНОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Д-р мед. наук Т. М. ТИХОНОВА¹, канд. мед. наук Н. Е. БАРАБАШ²

¹ Харьковський національний університет ім. В. Н. Каразіна,

² ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
Харьков, Україна

Представлены результаты обследования пациентов с разными вариантами сахарного диабета. Полученные данные свидетельствуют о том, что С-пептид является надежным маркером функционального состояния β-клеток. Установлено, что у больных сахарным диабетом 1-го типа степень выраженности абсолютной инсулиновой недостаточности не является определяющим фактором относительно стабильного или лабильного течения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го и 2-го типов, медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых, С-пептид, абсолютная инсулиновая недостаточность.

Сегодня не вызывает сомнений необходимость достижения компенсации метаболических показателей у больных сахарным диабетом (СД), что подтверждено серией широкомасштабных клинических исследований [1, 2]. По своей природе СД гетерогенен. Выделены два основных типа заболевания – 1-й и 2-й, имеющие неоднородные патогенетические механизмы и, соответственно, различные патогенетически обусловленные подходы к лечению [3]. В то же время даже протоколы оказания медицинской помощи больным СД зачастую не дают однозначного ответа на вопрос, какое именно сахароснижающее средство должно быть назначено в той или иной ситуации. Таким образом, более чем у 50–70% пациентов в мире отмечается неудовлетворительная компенсация углеводного обмена, что является причиной развития тяжелых инвалидизирующих осложнений СД [4].

Во избежание подобного трагического развития событий и сохранения качества жизни пациентов чрезвычайно важна оценка эндогенной секреции инсулина, поскольку пути коррекции метаболических нарушений при различных типах СД существенно отличаются. Данные различия обусловлены неодинаковой степенью инсулиновой недостаточности как при манифестации, так и в динамике заболевания. При СД 1-го типа изначально формируется абсолютная инсулиновая недостаточность (АИН), обусловленная апоптозом β-клеток поджелудочной железы. При СД 2-го типа ИН длительное время является относительной (ОИН), однако в результате спонтанной эволюции заболевания со временем также переходит в абсолютную [5]. Таким образом, решение вопроса о тактике лечения больных СД – назначении пероральных сахароснижающих препаратов или препаратов инсулина – невозможно без оценки инсулинопродуцирующей функции поджелудочной железы.

Классический вариант течения СД 1-го типа, характеризующегося острой манифестацией с высокой гипергликемией и симптомами абсолютного дефицита инсулина (в частности, наличием ацетонурии и резкой потерей веса), подразумевает немедленное назначение инсулинотерапии (ИТ). Вопрос о назначении ИТ при СД 2-го типа возникает лишь тогда, когда вследствие естественного уменьшения массы функционирующих β-клеток и, соответственно, уменьшения секреции эндогенного инсулина, ОИН переходит в АИН [6, 7]. Несмотря на доказанную необходимость своевременного назначения инсулина, достаточно большое количество больных СД 2-го типа с развившейся АИН продолжают получать пероральную сахароснижающую терапию, даже в условиях длительной стабильной декомпенсации углеводного обмена [7, 8]. В первую очередь, это связано с так называемой психологической инсулинорезистентностью (ИР) как больных, которые любыми путями пытаются избежать лечения инсулином, так и врачей, которые, будучи сами не уверены в необходимости назначения такого вида терапии, не могут убедить в правильности данного шага своих пациентов [7]. Все это говорит о необходимости анализа инсулинопродуцирующей функции β-клеток у больных СД 2-го типа, особенно при неэффективности пероральных сахароснижающих препаратов. Таким образом, установление типа СД с определением уровня эндогенной секреции инсулина как в дебюте заболевания, так и на этапах его эволюции имеет принципиальное значение для правильной тактики ведения больного.

В последние годы получены доказательства гетерогенности СД 1-го типа, а появление нередких случаев развития СД 2-го типа у молодых лиц с высоким уровнем гликемии при манифестации заболевания приводит к ошибочному назначению ИТ из-за отсутствия оценки функции β-клеток поджелудочной железы [9, 10]. Так, относительно

недавно выделена особая форма СД 1-го типа — медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых (МПАДВ, Latent autoimmune diabetes of the adults — LADA) [11]. Постепенное развитие МПАДВ при отсутствии выраженных диабетических жалоб в дебюте заболевания, возможность достижения временной компенсации углеводного обмена на фоне диетотерапии и назначения пероральных сахароснижающих препаратов обусловлены более медленной по сравнению с классическим СД 1-го типа деструкцией β -клеток и более длительным сохранением их секреторной активности [12]. Остается дискуссионным вопрос о функциональном состоянии инсулинопродуцирующего аппарата поджелудочной железы у больных МПАДВ, а соответственно, и пути патогенетической коррекции метаболических расстройств.

Вполне логично предположить, что наиболее адекватным методом определения инсулинопродуцирующей функции поджелудочной железы должно быть измерение инсулина в периферической крови. Однако доказано, что уровень инсулина точно не отражает его эндогенную секрецию. Это связано, во-первых, с тем, что от 40 до 60% инсулина расщепляется печеночной инсулиназой уже при первом прохождении через воротную систему печени, во-вторых, измерение данного гормона в периферической крови не может быть использовано у больных, получающих ИТ, поскольку методы определения этого показателя не позволяют различать эндогенный и экзогенный инсулин. Кроме того, при введении инсулина извне в организме человека могут вырабатываться антитела к данному субстрату, что также может исказить истинные уровни гормона [13]. Именно поэтому при проведении оценки функции β -клеток поджелудочной железы многие исследователи предпочитают определять С-пептид. Данное убеждение основывается на том, что С-пептид образуется в эквимолярных с инсулином количествах и является побочным продуктом ферментативного расщепления проинсулина. Такой выбор обусловлен также более длительной персистенцией С-пептида в циркулирующей крови, отсутствием экстракции его в печени, более стабильной концентрацией даже при колебаниях гликемии [10, 13]. Кроме того, около половины С-пептида выводится почками и период его полувыведения из плазмы (30 мин) резко контрастирует с коротким периодом полувыведения инсулина — 4 мин [13]. Вместе с тем исключительным преимуществом определения С-пептида перед инсулином является возможность оценки функционального состояния β -клеток у лиц, которым назначена ИТ [10]. Именно поэтому целесообразно судить о секреции инсулина по концентрации С-пептида, который может быть измерен как натощак, так и в динамике нагрузочных проб.

Важным является определение С-пептида в дифференциальной диагностике 1-го и 2-го типов СД, а также при невозможности установить тип заболевания по клиническим признакам, т. е. раз-

личить АИН и ОИН. Оценка инсулинопродуцирующей функции β -клеток по данному показателю позволит обосновать правомерность назначения или отмены ИТ больному СД.

Целью исследования было определение степени выраженности АИН у больных с разными вариантами течения СД на основании исследования С-пептида для обоснования назначения ИТ.

В наше исследование было включено 168 больных СД. Все они были разделены на три группы. В первую группу вошли 62 пациента с СД 1-го типа (36 мужчин и 26 женщин), их средний возраст составил $34,64 \pm 10,90$ года. Вторую группу с диагнозом МПАДВ сформировали из 72 больных (36 мужчины и 36 женщин), их средний возраст — $48,75 \pm 10,00$ лет. Длительность заболевания у больных этих двух групп наблюдения варьировала от 0,5 до 6,5 лет, в среднем — $2,70 \pm 0,31$ и $2,89 \pm 0,19$ года соответственно. В третью группу вошли 34 пациента (15 мужчин и 19 женщин), средний возраст которых составил $63,72 \pm 7,50$ года, у них диагностирован СД 2-го типа с развитием инсулинозависимости (ИЗ) более чем через 10 лет с момента выявления заболевания. Диабетический анамнез у данных пациентов в среднем насчитывал $22,2 \pm 1,4$ года. Критерием исключения из третьей группы было начало ИТ, назначенной не в связи с развитием АИН. Всем больным было проведено комплексное обследование. Контрольную группу ($n = 21$) составили репрезентативные по полу и возрасту здоровые лица с неотягощенной наследственностью по СД.

Верификация МПАДВ осуществлялась путем определения антител к цитоплазматическому антигену клеток островков Лангерганса (ICA ab), антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD ab), антител к тирозинфосфатазе (IA-2A ab) с помощью соответствующих наборов Qualitative ELISA. Титр антител расценивался как положительный при превышении оптической плотности исследуемой сыворотки оптической плотности контроля. Концентрацию С-пептида исследовали с использованием иммуоферментного набора для количественного определения последнего в сыворотке крови (C-peptide ELISA EIA-1293 DRG Instruments GmbH, Германия). Диапазон референтных значений для данного набора составлял (0,5–3,2) нг/мл. Образцы венозной крови отбирали после 12-часового голодания пациента.

Анализ характера распределения данных проводился по критерию Левина. Учитывая большой разброс показателей С-пептида и отличное от нормального их распределение, обработка полученных результатов проводилась путем определения медианы (Me), минимума (Min), максимума (Max) с использованием непараметрических критериев Краскела — Уоллиса и Манна — Уитни [14].

У всех пациентов, независимо от группы наблюдения, определялись клинические проявления АИН. С использованием критерия Краскела — Уоллиса установлены различия в показателях

Показатель уровня С-пептида у обследованных пациентов с сахарным диабетом

Показатель	Группы			
	контрольная, n = 21	первая, n = 62	вторая, n = 72	третья, n = 34
С-пептид, нг/мл				
\bar{x}	2,83 ^Δ	1,31 ^{*Δ}	1,65 ^{**Δ}	0,36 [*]
Me	2,70	0,95	1,50	0,30
[Min — Max]	[0,55 — 7,50]	[0,15 — 3,91]	[0,25 — 6,01]	[0,1 — 1,10]

* $p < 0,001$ — по сравнению с контролем; ** $0,05 < p < 0,1$ — по сравнению с контролем; ^Δ $p < 0,001$ — по сравнению с третьей группой больных.

уровня С-пептида между группами наблюдения ($N = 62,62$; $p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о снижении содержания С-пептида в крови у всех больных по сравнению с контролем, что согласовывалось с оценкой клинического состояния и подтверждало развитие у них АИН и ИЗ (таблица).

У больных второй группы исследуемый показатель был максимальным. В то же время при отсутствии достоверной разницы по нему у больных с МПАДВ и пациентов с СД 1-го типа ($p = 0,32$) установлена лишь тенденция к снижению уровня С-пептида во второй группе по сравнению с контролем. Полученные данные согласуются с точкой зрения относительно манифестации МПАДВ при меньшей степени повреждения β -клеток в связи с сочетанием аутоиммунного процесса и ИР [17].

Неожиданно достоверно низкий уровень С-пептида по сравнению с таковым у пациентов первой и второй групп определялся у больных СД 2-го типа с развитием АИН. Данный результат связан с двумя факторами: во-первых, обследованные с СД 2-го типа на протяжении многих лет принимали преимущественно препараты — производные сульфонилмочевины, одним из эффектов которых является стимуляция секреции инсулина β -клетками с последующим их истощением [16], во-вторых, длительность заболевания у больных третьей группы была достоверно больше, чем у пациентов первых двух групп ($p < 0,001$). В последние годы на основании полученных результатов ряда исследований по изучению факторов апоптоза β -клеток на этапах эволюции СД 2-го типа обсуждается вопрос о целесообразности раннего назначения ИТ больным с данным типом диабета для достижения не только метаболической компенсации, но и сохранения функциональной активности β -клеток [17, 18].

Согласно установленному диагнозу, у больных СД 1-го типа уровень С-пептида был значительно ниже, чем у здоровых лиц. Между тем его диапазон у пациентов этой группы обусловлен прежде всего коротким анамнезом заболевания, который

у 25 лиц был до одного года. Так, по данным ряда авторов [10], на ранних этапах развития СД 1-го типа, особенно на фоне аутоиммунного воспаления (инсулита), нормальные или относительно высокие результаты определения С-пептида обычно связаны с сохраненной в начале заболевания секрецией инсулина, что клинически проявляется «медовым месяцем». Именно этот факт объясняет достоверную разницу в уровне С-пептида у больных первой и третьей групп наблюдения.

Для решения задачи дальнейшего изучения инсулинопродуцирующей функции β -клеток у больных СД 1-го типа в зависимости от варианта течения заболевания (относительно стабильного или лабильного) эти обследуемые были разделены на две подгруппы: к первой были отнесены 17 пациентов, у которых по данным анамнеза определялась склонность к гипогликемическим состояниям (от нескольких раз в день до нескольких раз в неделю) или к кетоацидозу на фоне соблюдения режима и коррекции дозы инсулина, ко второй — 44 больных с относительно стабильным течением заболевания. С использованием критерия Манна — Уитни не установлено достоверной разницы в уровне С-пептида между подгруппами ($U = 381,00$; $p = 0,89$).

Таким образом, учитывая полученные в представленном исследовании результаты и данные литературы, следует подчеркнуть, что определение С-пептида у больных СД является надежным маркером инсулинопродуцирующей функции β -клеток, что чрезвычайно важно при выборе тактики лечения с назначением ИТ (особенно в сомнительных случаях). При изучении данного показателя необходимо учитывать особенности течения заболевания, включающего наличие как иммунологических маркеров инсулита, так и признаков ИР. В некоторых случаях возникает необходимость в проведении исследования С-пептида в динамике, что позволит не только назначить больному адекватную гипогликемизирующую терапию, но и оценить ее влияние на инсулинопродуцирующую функцию поджелудочной железы.

Список литературы

- 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes [Электронный ресурс] / R. R. Holman, S. K. Paul, M. A. Bethel [et al.] // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 359.— Режим доступа: www.nejm.org
- Nathan D. M. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview / D. M. Nathan, DCCT/EDIC Research Group //

- Diabetes Care.— 2014.— Vol. 37 (Suppl. 1).— P. 9–16.
3. Standards of Medical Care in Diabetes — 2016: Summary of Revisions / Am. Diabetes Association // Diabetes Care.— 2016.— Vol. 39 (Suppl. 1).— P. S1–S104.
 4. International Diabetes Federation. Annual Report 2015 [Електронний ресурс].— 28 p.— Режим доступу: www.idf.org/sites/default/files/IDFAnnualReport_2015_WEB.pdf
 5. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus / J. C. Ozougwu, K. C. Obimba, C. D. Belonwu [et al.] // J. Physiol. Pathophysiol.— 2013.— Vol. 4, № 4.— P. 46–57.
 6. Mechanisms of beta-cell death in type 2 diabetes / M. Y. Donath, J. A. Ehses, K. Maedler [et al.] // Diabetes.— 2005.— Vol. 54 (Suppl. 2).— P. S108–S113.
 7. Великих Н. Є. Особливості розвитку абсолютної інсулінової недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу та обґрунтування диференційованої терапії: автореф. дис. на здобуття вченого звання канд. мед. наук; спец. 14.01.14 «Ендокринологія» / Н. Є. Великих; Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України.— Харків, 2008.— 20 с.
 8. The evaluation of clinical and cost outcomes associated with earlier initiation of insulin in patients with type 2 diabetes mellitus / H. J. Smolen, D. R. Murphy, J. C. Gahn [et al.] // J. Manag. Care Spec. Pharm.— 2014.— Vol. 20, № 9.— P. 968–984.
 9. Dib S. A. Heterogeneity of type 1 diabetes mellitus / S. A. Dib // Arq. Bras. Endocrinol. Metab.— 2008.— Vol. 52, № 2.— P. 205–218.
 10. Jones A. G. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes / A. G. Jones, A. T. Hattersley // Diabet Med.— 2013.— Vol. 30, № 7.— P. 803–817.
 11. Naik R. G. Latent Autoimmune Diabetes in Adults / R. G. Naik, B. M. Brooks-Worrell, J. P. Palmer // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2009.— Vol. 94, № 12.— P. 4635–4644.
 12. Seok H. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Autoimmune Diabetes in Adults with Slowly Progressive β -cell Failure / H. Seok, B.W. Lee // Diabetes. Metab. J.— 2012.— Vol. 36, № 2.— P. 116–119.
 13. C-Peptide Is the Appropriate Outcome Measure for Type 1 Diabetes Clinical Trials to Preserve β -Cell Function / J. P. Palmer, G. A. Fleming, C. J. Greenbaum [et al.] // Diabetes.— 2004.— Vol. 53, № 1.— P. 250–264.
 14. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, Ф. Г. Григорьев.— СПб.: [б. и.], 2002.— 266 с.
 15. Тихонова Т. М. Повільно прогресуючий аутоімунний діабет дорослих: етапи розвитку, клініко-імунологічні та генетичні маркери, обґрунтування патогенетичної терапії: автореф. дис. на здобуття вченого звання д-ра мед. наук; спец. 14.01.14 «Ендокринологія» / Т. М. Тихонова; Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України».— Харків, 2015.— 47 с.
 16. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets / K. Maedler, R. D. Carr, D. Bosco [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2005.— Vol. 90, № 1.— P. 501–506.
 17. Tomita T. Apoptosis in pancreatic β -islet cells in Type 2 diabetes / T. Tomita // Bosnian J. Basic Med. Sci.— 2016.— Vol. 16, № 3.— P. 162–179.
 18. Meneghini L. F. Early Insulin Treatment in Type 2 Diabetes. What are the pros? / L. F. Meneghini // Diabetes Care.— 2009.— Vol. 32 (Suppl. 2).— P. S266–S269.

АБСОЛЮТНА ІНСУЛІНОВА НЕДОСТАТНІСТЬ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Т. М. ТИХОНОВА, Н. Є. БАРАБАШ

Подано результати обстеження пацієнтів із різними варіантами цукрового діабету. Отримані дані свідчать про те, що С-пептид є надійним маркером функціонального стану β -клітин. Установлено, що у хворих на цукровий діабет 1-го типу ступінь вираженості абсолютної інсулінової недостатності не є визначальним фактором щодо стабільного або лабільного перебігу захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го та 2-го типів, повільно прогресуючий аутоімунний діабет дорослих, С-пептид, абсолютна інсулінова недостатність.

ABSOLUTE INSULIN INSUFFICIENCY IN DIFFERENT VARIANTS OF DIABETES MELLITUS

T. M. TYKHONOVA, N. Ye. BARABASH

This paper presents the results of the examination of patients with different variants of diabetes mellitus. The obtained data indicate that the C-peptide is a reliable marker for the functional state of β -cells. It is established that the severity of absolute insulin deficiency in patients with type 1 diabetes mellitus is not a determining factor in the relatively stable or labile course of the disease.

Key words: type 1 and 2 diabetes mellitus, slowly progressive adult autoimmune diabetes, C-peptide, absolute insulin deficiency.

Поступила 22.10.2018