



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55195 (13) U  
(51) МПК (2009)  
G01N 33/53  
A61B 5/107

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ПОВІЛЬНО ПРОГРЕСУЮЧОГО АУТОІМУННОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ДОРОСЛИХ**

1

(21) u201005949

(22) 17.05.2010

(24) 10.12.2010

(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.

(72) ТИХОНОВА ТЕТЯНА МИХАЙЛІВНА, КАРАЧЕНЦЕВ ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, ХИЖНЯК ОКСАНА ОЛЕГІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ" (ДУ ІПЕП)

2

(57) Спосіб діагностики повільно прогресуючого аутоімунного цукрового діабету дорослих за допомогою визначення антитіл до декарбоксилази глютамінової кислоти, який **відрізняється** тим, що, за відсутності стійкої компенсації вуглеводного обміну на тлі застосування пероральної цукрознижучої терапії у сполученні із зниженням маси тіла хворого, додатково визначають антитіла до цитоплазматичного антигену та тирозинфосфатази, і, при наявності позитивного титру принаймні одного виду антитіл, діагностують повільно прогресуючий аутоімунний цукровий діабет дорослих.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до ендокринології і може бути використана для верифікації особливої форми цукрового діабету (ЦД) повільно прогресуючого аутоімунного цукрового діабету дорослих.

В аспекті доведеної на теперішній час гетерогенності захворювання та систематизації основних варіантів перебігу ЦД вивчення повільно прогресуючого аутоімунного діабету дорослих (Latent autoimmune diabetes of the adults - LADA) стало підставою для виділення цієї форми в якості підтипу ЦД 1 типу [1]. У порівнянні із класичною формою ЦД 1 типу при LADA спостерігається повільно прогресуючий розвиток захворювання за відсутності виразності специфічних діабетичних скарг у дебюті, можливість досягнення на перших порах певної компенсації за рахунок призначення дієти та пероральних цукрознижучих препаратів, що зумовлено значно більш торпідною деструкцією β-клітин підшлункової залози та більш тривалим збереженням їх секреторної активності [2, 3]. Це визначає схожість LADA із маніфестацією ЦД 2 типу та пояснює дані епідеміологічних досліджень, в результаті яких було встановлено несподівано високий відсоток пацієнтів з наявністю антитіл до антигенів β-клітин підшлункової залози (14,3%) серед хворих на ЦД 2 типу. При цьому у 83% таких пацієнтів було зареєстровано раннє (протягом 12 місяців після встановлення діагнозу) призначення інсуліну [4]. Висловлюється думка щодо можливості встановлення помилкового діагнозу ЦД 2 типу

із вторинною сульфаниламідорезистентністю при наявності LADA у певної кількості хворих, у котрих компенсація вуглеводного обміну була досягнута лише після призначення інсулінотерапії [5]. Це обумовило необхідність цілеспрямованого обстеження хворих на ЦД із розвитком захворювання у дорослому віці та раннім виникненням інсулінозалежності з метою виявлення LADA та призначення своєчасної адекватної терапії.

В роботах щодо особливостей перебігу та діагностики LADA доведена гетерогенність ЦД, що з'являється у пацієнтів у віці понад 30 років, зі значним відсотком хворих із наявністю імунологічних маркерів цієї форми захворювання. [6, 7].

Для скринінгу LADA пропонується визначення аутоантитіл до декарбоксилази глютамінової кислоти (GAD ab) [8]. Між тим, за даними попередніх досліджень, позитивний титр GAD ab визначається у 5-9% хворих і на ЦД 2 типу [9, 10]. Крім того, декарбоксилаза глютамінової кислоти не є органоспецифічним ферментом, та наявність антитіл до цього субстрату не є притаманною лише для ЦД [11].

Задача корисної моделі - розробити спосіб діагностики LADA.

Поставлена задача вирішується тим, що для діагностики повільно прогресуючого аутоімунного цукрового діабету дорослих за відсутності стійкої компенсації вуглеводного обміну на тлі застосування пероральної цукрознижучої терапії у сполученні із зниженням маси тіла хворого, визнача-

(13) U

(11) 55195

(19) UA



ють антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти, цитоплазматичного антигену та тирозинфосфатази, і при наявності позитивного титру принаймні одного виду антитіл діагностують повільно прогресуючий аутоімунний цукровий діабет дорослих.

Технічний результат - підвищення ефективності діагностики повільно прогресуючого аутоімунного цукрового діабету дорослих.

З урахуванням основного патогенетичного механізму ураження  $\beta$ -клітин підшлункової залози, верифікація діагнозу заснована на виявленні аутоантитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти (GAD ab), цитоплазматичного антигену (ICA ab) та тирозинфосфатази (IA-2A ab).

Наявність у певного відсотку хворих на ЦД 2 типу позитивного титру антитіл до антигенів  $\beta$ -клітин підшлункової залози обумовлює при встановленні діагнозу LADA необхідність визначення клінічних ознак даної форми захворювання, а саме прогресуючого зниження маси тіла до призначення інсулінотерапії та відсутності стійкої компенсації вуглеводного обміну на тлі прийому пероральної цукрознижуючої терапії.

Розроблений спосіб дозволяє диференційовано підійти до оцінки клініко-імунологічних показників у хворих на цукровий діабет на етапі маніфестації захворювання з метою своєчасної верифікації LADA та призначення адекватної цукрознижуючої терапії.

Спосіб апробовано на 78 хворих, які знаходились на обстеженні та лікування у клініці ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України". За статтю та віком пацієнти розподілялись наступним чином: 47 жінок та 31 чоловік у віці від 28 до 71 року. Критерієм включення у групу дослідження були відсутність стійкої компенсації на тлі застосування пероральної цукрознижуючої терапії із визначенням

розвитку інсулінозалежності у строки від 1 до 8 років від появи перших діабетичних скарг. На момент курації 75 хворих знаходились на інсулінотерапії, яка була призначена від 0,5 до 7 років з моменту встановлення діагнозу. Троє хворих отримували пероральні цукрознижуючі препарати, однак стійка компенсація вуглеводного обміну навіть за рахунок постійної корекції пероральної терапії досягнута не була.

Провідною скаргою в період маніфестації захворювання визначено прогресуюче зниження маси тіла від 6 до 20 кг. Лише у 5 (6,41%) хворих групи спостереження маса тіла залишалась стабільною. Призначення пероральної цукрознижуючої терапії призводило до короточасної стабілізації або до гальмування подальшого зниження маси тіла. Однак, нормалізації маси тіла до застосування інсулінотерапії ні в одному випадку не визначалось. У 9 хворих (11,54%) до призначення інсулінотерапії також спостерігались короточасні епізоди ацетонурії за відсутності подальшого розвитку гострих станів. Рівень глікемії під час верифікації діагнозу коливався від 8 до 20,0 ммоль/л. На відміну від хворих із класичним варіантом перебігу ЦД 2 типу, у більшості осіб групи дослідження (86,4%) діагноз ЦД був встановлений за умов самостійного звернення пацієнта до лікаря.

Усім хворим проведено загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження. Поряд з цим визначались антитіла до цитоплазматичного антигену клітин острівців Лангергансу - ICA ab, антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти - GAD ab та антитіла до тирозинфосфатази - IA-2A ab. Титр антитіл вважали позитивним, якщо оптична щільність для GAD ab була більше - 1,05; для ICA ab більше - 0,95 та для IA-2A ab - більше 10,0.

Отримані дані наведені в таблиці.

Таблиця

Частота визначення антитіл та їх сполучення у хворих групи спостереження при одночасному визначенні

Кількість хворих	Наявність антитіл						
	GAD ab + Ca ab + IA-2A ab	ICA ab + GAD ab	IA-2A ab + GAD ab	ICA ab + IA-2A ab	GAD ab	ICA ab	IA-2A ab
N	20	8	22	5	5	5	13
%	25,64	10,26	28,21	6,41	6,41	6,41	16,67

Аналіз частоти наявності антитіл у хворих із клінічними ознаками LADA свідчить, що позитивний титр кожного із типів антитіл спостерігався: IA-2A ab - у 76,93%, GAD ab - у 70,52%, ICA ab - у 48,72% хворих. Найбільш доказовим є визначення GAD ab+IA-2A ab, при одночасному визначенні позитивний титр до GAD ab та/або IA-2A ab виявлявся у 93,6% пацієнтів.

Таким чином, для верифікації повільно прогресуючого аутоімунного цукрового діабету дорослих необхідно визначення трьох видів антитіл із урахуванням клінічних ознак маніфестації захворювання.

Найбільш інформативним є наявність GAD ab та/або IA-2A ab.

Приклад 1.

Історія хвороби №71844. Хвора П., 48 років, знаходилась у клініці ДУ ШЕП на обстеженні та лікуванні із діагнозом цукровий діабет 2 типу середньої важкості. Пацієнтка скаржилась на сухість у роті, спрагу, зниження маси тіла. З анамнезу відомо, що вперше скарги на сухість у роті, спрагу, зниження маси тіла на 7 кг з'явилися 2 роки тому за відсутності видимої причини. Діагноз був встановлений через 0,5 роки після клінічної маніфес-



тації захворювання. Глікемія під час діагностування хвороби - 17,7 ммоль/л, ацетонурія не визначалась. Призначення пероральної цукрознижуючої терапії (діабетон MR, амарил) у максимальних добових дозах призвело до короткочасної (протягом півроку) компенсації вуглеводного обміну, стабілізації маси тіла із наступним розвитком стабільної декомпенсації та зниженням маси тіла. Додатково до загально-клінічного обстеження були визначені GAD ab, ICA ab, IA-2A ab. Титри всіх трьох видів антитіл були позитивними та склали 1,25; 10,6; 70 - відповідно. Діагноз - LADA. Хворій була призначена інсулінотерапія, завдяки якій була досягнута компенсація вуглеводного обміну.

#### Приклад 2.

Історія хвороби №73191. Хворий О., 54 роки, знаходився у клініці ДУ ІПЕП на обстеженні та лікуванні із діагнозом цукровий діабет 2 типу, інсулінозалежний, середньої важкості; ожиріння І ст. Пацієнт скаржився на сухість у роті, спрагу, болі у нижніх кінцівках, парестезії. Вперше підвищення рівня глікемії до 7,7 ммоль/л встановлено при випадковому обстеженні. Провідною скаргою було зниження маси тіла приблизно на 50 кг, що зв'язувалося із операційними втручаннями та стресовими ситуаціями. Призначення діабетону MR призвело до короткочасної (до року) нестабільної компенсації вуглеводного обміну. Через рік після встановлення діагнозу був переведений на інсулінотерапію у сполученні із сіофором. У хворого додатково до загальноклінічного обстеження були визначені GAD ab, ICA ab, IA-2A ab. Титри GAD ab, IA-2A ab були позитивними та склали 1,3 та 10 - відповідно; титр антитіл ICA ab визначався негативним. Діагноз - LADA. На тлі призначеної терапії була досягнута субкомпенсація вуглеводного обміну.

#### Приклад 3.

Історія хвороби №65970. Хвора Б., 52 років, знаходилась у клініці ДУ ІПЕП на обстеженні та лікуванні із діагнозом цукровий діабет 2 типу, інсулінозалежний, середньої важкості. Пацієнтка скаржилась на сухість у роті, спрагу. Цукровий діабет встановлений за рік до теперішнього обстеження за звертанням. Зниження маси тіла під час маніфестації захворювання протягом 1,5 місяця складало 12 кг. Глікемія при встановленні діагнозу - 10 ммоль/л. На тлі призначеної пероральної цукрознижуючої терапії (діабетон MR - 90 мг/доб.) не була досягнута компенсація вуглеводного обміну. Показники глікемії визначались на рівні 12-14 ммоль/л, тривало зниження маси тіла. Через рік після встановлення діагнозу хвора була переведена на інсулінотерапію. Під час теперішнього обстеження показники глікемії виявлялися від 4,6 до 6,1 ммоль/л, визначалась стабілізація маси тіла. У хворой додатково до загально-клінічного обстеження були визначені GAD ab, ICA ab, IA-2A ab. Титри GAD ab та ICA ab були негативним; титр IA-

2A ab антитіл визначався позитивними та складав - 76.

Таким чином, аналіз клінічних проявів маніфестації цукрового діабету із визначенням антитіл GAD ab, ICA, IA-2A ab дозволяє обґрунтувати діагноз повільно прогресуючого аутоімунного цукрового діабету дорослих та своєчасно призначити адекватну цукрознижуючу терапію.

#### Використана література:

1. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2002.

2. Кононенко І.В., Прокофьев С.А., Смирнова О.М. Функциональное состояние β-клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых // Проблемы эндокринологии. - 2004. - Т. 50, №1, стр.18-22.

3. Törn C. C-peptide and autoimmune markers in diabetes // Clin. Lab. - 2003. - Vol. 49, №1-2, P. 1-10.

4. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes // Lancet. - 1997. - Vol. 350, №1, P.1288-1293.

5. Камінський А.В., Самойлов А.А., Кисельова І.А. Синдром інсуліно-резистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу та його медикаментозна корекція // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. - 2002. - №1, с.57-63.

6. Паньків В.І. Латентний аутоімунний діабет дорослих // 49-а щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю "Ендокринологія в Україні: медичні проблеми та практичні рішення", / Збірник статей та лекцій, Харків, 1-3 червня 2005р., стор.31-35.

7. Шіран А. Особливості клінічної картини та імунологічних показників у пацієнтів з повільно прогресуючим діабетом дорослих // Буковинський мед. вісн. - 2007. - Т. 11, № 2. - С.98-103.

8. Анастасій Л.В., В.О. Малишев. Аутоантитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти при ІНЦД як маркер латентно аутоімунного діабету // Ендокринологія - 1999. - Т. 4, №2. - С.201.

9. Latent autoimmune diabetes in adults - LADA diabetes [Text] /Bandurska-Stankiewicz E., Praszkiwicz I., Surdykowski L. // Diabetologia Doswiadczalna i Kliniczna. - 2006 - Vol. 6, №4. - P.173-181.

10. Хамнуева Л.Ю., Малов И.В., Андреева Л.Ю., Шатун О.В., Зудаев В.П. Роль цитокинов в аутоиммунной деструкции β-клеток у больных сахарным диабетом 2 типа, инфицированных HBV и HCV // Цитокины и воспаление, 2005.-Т.4, №3. - С.20-24.

11. Esteban L.M., Baxter A.G. Polyspecificity of autoimmune responses in type 1 (autoimmune) diabetes // Clin. Exp. Immunol - 2001.- Vol. 126, P.184-186.