

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕДЛЕННО РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ИММУНООПОСРЕДОВАННОГО ДИАБЕТА У 14-ЛЕТНЕГО ПАЦИЕНТА



© М.Р. Рагимов*, Д.Д. Омельчук, Л.И. Ибрагимова, О.С. Деревянко, Т.В. Никонова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет, ранее часто называемый латентным аутоиммунным диабетом у взрослых, характеризуется наличием аутоантител (АТ) к глутаматдекарбоксилазе (GADA), возрастом пациента в дебюте старше 35 лет и отсутствием необходимости в инсулинотерапии в течение от 6–12 мес до 6 лет с момента постановки диагноза, по классификации ВОЗ 2019 г. относится к гибридным формам сахарного диабета (СД). В данной статье мы представляем клинический случай медленно развивающегося иммуноопосредованного диабета у 14-летнего мальчика, переведенного с монотерапии метформинотерапии и диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов на интенсифицированную инсулинотерапию лишь спустя 4 года после дебюта СД с поддержанием уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее 6,5% на всем протяжении заболевания. В результате обследования у пациента были выявлены гомозиготный генотип, высоко предрасполагающий к развитию СД 1 типа (СД1), а также повышенные уровни АТ к GADA и тирозинфосфатазе (IA-2A). Первоначально сохранившийся уровень базального С-пептида и клиническое течение заболевания у данного пациента не позволяют отнести этот случай к классическому варианту течения СД1.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет молодых; латентный аутоиммунный диабет у взрослых, антитела к глутаматдекарбоксилазе, остаточная секреция инсулина

SLOWLY EVOLVING, IMMUNE-MEDIATED DIABETES IN 14-YEAR-OLD PATIENT: A CASE REPORT

© Magomedkerim R. Ragimov*, Daniil D. Omelchuk, Liudmila I. Ibragimova, Olga S. Derevyanko, Tatiana V. Nikonova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Slowly developing immune-mediated diabetes, often called latent autoimmune diabetes in adults, is characterized by the presence of autoantibodies (ATs) to glutamic acid decarboxylase (GADA), the patient's age at the onset over 35 years, and the absence of the need for insulin therapy for 6-12 months to 6 years from the moment of diagnosis, according to the WHO classification of 2019, refers to hybrid forms of diabetes mellitus (DM). In this article, we present a case history of slowly developing immune-mediated diabetes in a 14-year-old boy who was transferred from metformin monotherapy and a diet with restriction of digestible carbohydrates to the intensified insulin therapy only 4 years after the onset of diabetes mellitus with a glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) level of less than 6.5% throughout the disease. As a result of the studies, the patient was found to have a homozygous genotype highly predisposing to the development of Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM), as well as increased levels of ATs to GADA and tyrosine phosphatase (IA-2A). The initially preserved level of basal C-peptide and the clinical course of the disease in this patient do not allow us to classify this case as a classic variant of the course of Type 1 Diabetes Mellitus.

KEYWORDS: slowly evolving, immune-mediated diabetes; long-standing autoimmunity; residual insulin secretion

Различия между сахарным диабетом 1 и 2 типа (СД1 и СД2) исторически базируются на фенотипе пациента, возрасте дебюта заболевания, скорости снижения β-клеточной функции, выраженности инсулинорезистентности и наличии аутоантител (АТ). При этом ни одна из представленных характеристик не является абсолютной. С распространением ожирения фенотипы пациентов все менее различны. Увеличивается число случаев СД2 в молодом возрасте, растет частота диагностики неаутоиммунных форм СД. При этом диагностика типа СД является основополагающей для определения тактики лечения. В данной статье мы представляем клинический случай латентного аутоиммунного диабета, развившегося у 14-летнего мальчика, переведенного с монотерапии метформинотерапии и диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов на интенсифицированную инсулинотерапию лишь спустя 4 года после дебюта СД с поддержанием уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее 6,5% на всем протяжении

заболевания. В результате исследований были выявлены гомозиготный генотип *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302, DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302*, высоко предрасполагающий к развитию СД1, а также повышенные уровни АТ к глутаматдекарбоксилазе (GADA) и тирозинфосфатазе (IA-2A), однако первоначально сохранившийся уровень С-пептида натошак и клиническое течение заболевания у данного пациента не соответствуют классическому при СД1, что позволяет расценивать данный случай как медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет (по классификации диабета ВОЗ 2019 [1]) или латентный аутоиммунный диабет молодых (LADY).

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

2014–2015 гг.

В сентябре 2014 г. 14-летний пациент европеоидной расы с жалобами на жажду и полиурию обратился



в поликлинику по месту жительства. Исследование мочи и крови показало умеренную кетонурию и гипергликемию натощак (15,9 ммоль/л), в связи с чем больной был госпитализирован в эндокринологическое отделение в состоянии компенсированного кетоацидоза. На момент госпитализации масса тела пациента составляла 90 кг, ИМТ — 29,01 кг/м². В результате обследования пациента удалось установить отрицательные результаты анализов на АТ к IA-2 и GAD, антитела к инсулину (IAA) в рамках референсных значений и HbA_{1c} — 9,7% (табл. 1). Исследование уровня С-пептида не проводилось. В связи с избыточной массой тела, данными результатов лабораторных исследований, а также отсутствием СД у родителей и сибсов был установлен диагноз СД2. В качестве сахароснижающей терапии был назначен метформин по 1000 мг 2 раза в сутки, на этом фоне отмечалась нормогликемия (4,4–5,4 ммоль/л). Через месяц после начала пероральной терапии была отменена пациентом, в дальнейшем на фоне гипокалорийного питания за 6 мес было достигнуто снижение веса до 60 кг (ИМТ — 17,7 кг/м²) с поддержанием нормогликемии (3,9–5,6 ммоль/л).

2016–2018 гг.

В 2016 г. в ходе обследования было выявлено повышение уровня АТ к GAD (45,32 ЕД/мл), IA-2 (337,73 ЕД/мл) и к цитоплазматическим структурам β-клеток (ICA) — 1:8, при этом показатели глюкозы крови

натощак и в течение суток оставались в рамках нормогликемии (4,1–5,9 ммоль/л), а уровень С-пептида натощак составлял 1,18 нг/мл. Далее, в ходе регулярных измерений, уровень HbA_{1c} до января 2018 г. не превышал 5,8% с сохранением нормогликемии (3,9–5,7 ммоль/л).

2018 г.

В январе 2018 г. на фоне острой метаболической декомпенсации (уровень глюкозы крови — 31,2 ммоль/л, кетонурия) и уровня С-пептида — 0,88 нг/мл, АТ к транспортеру цинка 8 (ZnT8A) — 86,4 Ед/мл, IA-2 — 265,7 Ед/мл, GAD — 0,9 Ед/мл установлен диагноз СД1, инициирована инсулиноterapia препаратами деглудек и глулизин. Суточная доза инсулина составляла 22–28 ЕД. Было проведено генетическое обследование, в результате которого у пациента выявлен гомозиготный генотип *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302*, *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302*, высоко предрасполагающий к развитию СД1. В результате подбора адекватной дозы инсулина пролонгированного действия, расчета индивидуальных углеводных коэффициентов и фактора чувствительности к инсулину состояние пациента было компенсировано. В дальнейшем проводилось непрерывное мониторирование глюкозы с помощью устройства Dexcom G6, 3–4 раза в сутки осуществлялись измерения глюкометром Accu Chek Performa Nano, уровень HbA_{1c} в сентябре 2018 г. — 5,4%.

Таблица 1. Медицинские данные по пациенту в период с 2014 по 2020 гг.

Годы	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
ИМТ, кг/м ²	29,1	21,6	19,5		19,8	25,6	23,9
HbA _{1c} , %	9,7	4,4	5,7	5,8	5,4	6,3	6,0
Лечение	Метформин	Диета	Диета	Диета	Инсулиноterapia	Инсулиноterapia	Инсулиноterapia
С-пептид натощак, нг/мл	-	-	1,18	-	0,88	0,78	0,15
IAA, ЕД/мл	2,8	-	-	-	-	-	-
ZnT8A, ЕД/мл	-	-	-	-	86,4	44,5	-
IA-2A, ЕД/мл	-	-	337,7	-	265,7	273,0	-
GADA, ЕД/мл	0	-	45,3	-	16,2	12,8	-
ICA, ЕД/мл	-	-	-	-	0,5	0,8	-
рСКФ по EPI, мл/мин/1,73 м ²	-	-	-	-	133	131	123
Размеры ПЖ, мм	-	-	-	-	14–11–15	28–20–20	-
Объем ПЖ, см ³	-	-	-	-	42,9	48,1	-
Амилаза ПЖ, ЕД/л	-	-	224,2	-	26,9	-	-
Холестерин общий, ммоль/л	-	-	-	-	5,8	6,9	-
ЛПНП, ммоль/л	-	-	-	-	3,5	3,8	-
ЛПВП, ммоль/л	-	-	-	-	1,9	2,0	-
Триглицериды, ммоль/л	-	-	-	-	0,8	0,9	-
25 (ОН) D, нг/мл	-	-	-	-	8,4	26,1	38,4

Примечания: GADA — АТ к глутаматдекарбоксилазе; IAA — АТ к инсулину; ZnT8A — АТ к транспортеру цинка 8; ICA — АТ к цитоплазматическим структурам β-клеток; IA-2A — АТ к тирозинфосфатазе; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ПЖ — поджелудочная железа.

2019 г.

В октябре 2019 г. уровень HbA_{1c} составил 6,3%, С-пептида натощак — 0,78 нг/мл, АТ к ZnT8 — 44,5 Ед/мл, IA-2 — 273 Ед/мл, GAD — 12,8 Ед/мл. В период с августа по октябрь 2019 г. прибавка в весе составила 10 кг (ИМТ — 25,6 кг/м²). Суточная доза инсулина составляла 30–40 ЕД. По данным проведенного МРТ поджелудочной железы в апреле 2019 г. размеры органа составили: головка 28 мм, тело и хвост — по 20 мм, объем — 48,1 см³. В сравнении с представленными пациентом данными от 2018 г. отмечается увеличение ПЖ в объеме на 5,2 см³.

2020 г.

В настоящее время у пациента отмечается удовлетворительная компенсация углеводного обмена — уровень HbA_{1c} составляет 6,0%. Отмечается постепенное снижение эндогенной секреции инсулина, С-пептид — 0,15 нг/мл. Суточная доза инсулина — 32–38 ЕД. Отмечается постепенное снижение веса пациента, ИМТ — 23,9 кг/м². Осложнений СД на момент публикации данной работы выявлено не было. В целом динамика течения СД у пациента в настоящее время положительная, прогноз благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 30 лет количество людей в мире с диагнозом СД увеличилось почти в 4 раза с распространенностью 8,3% среди людей 20–79 лет [2], что объясняет урон, наносимый диабетом не только здоровью населения, но и экономике стран в целом [3, 4]. В связи с этим в последние годы набирает популярность персонализированная медицина — подход, позволяющий не только улучшить качество жизни и прогноз больного, но и уменьшить стоимость его лечения [5, 6].

Различия в патофизиологии, генетической предрасположенности, течении и подходе к лечению различных фенотипов СД объясняют необходимость в пересмотре старых классификаций и создании новых, более соответствующих принципам персонализированного подхода к заболеванию [7].

В частности, классификация СД, принятая ВОЗ в 1999 г., относила латентный аутоиммунный диабет взрослых (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA) к подтипам СД1, руководствуясь тем, что в основе патогенеза этих заболеваний лежит аутоиммунная деструкция β -клеток поджелудочной железы. Однако и название «LADA», и его положение в классификации диабета подвергались критике [8]. Термин «латентный» не соответствует ни течению заболевания, ни особенностям его патофизиологии. Более того, вероятность отдаленных осложнений LADA не отличается от СД1 и СД2 [9, 10], а качество жизни оказалось хуже, а частота гипогликемий выше, чем при СД1 и СД2 [10]. В связи с этим в классификации ВОЗ от 2019 г. LADA был вынесен в новую категорию диабета — гибридные формы СД, а название было изменено на «медленно прогрессирующий иммуноопосредованный диабет» (slowly evolving immune-mediated diabetes).

Этиология и патогенез LADA совмещают черты диабета обоих типов и, в свою очередь, обладают рядом особенностей: аутоиммунное поражение β -клеток

поджелудочной железы является ведущим патогенетическим звеном LADA, но, в отличие от СД1, характеризуется более медленным снижением уровня С-пептида и, как правило, изолированным повышением титра антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GADA) [11, 12]. В патогенезе LADA также имеет место и инсулинорезистентность, что придает значимости модифицируемым факторам риска в прогнозе заболевания [13]. Основным методом лечения LADA на данный момент является инсулинотерапия, однако сочетание аутоиммунного процесса и инсулинорезистентности делает возможным в будущем использование комбинаций инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов [14]. Учитывая подобное сочетание особенностей диабета 1 и 2 типов, при постановке диагноза LADA руководствуются следующими критериями: наличие антител к GAD, возраст более 35 лет и отсутствие потребности в инсулине в течение 6–12 мес от момента выявления диабета. И в самом названии «латентный аутоиммунный диабет взрослых», и в критериях постановки диагноза делается акцент на возраст больного — более 35 лет, однако симптомы LADA отмечаются и у пациентов более молодого возраста: в частности, описаны случаи заболевания у детей 8–15 лет [15–18]. Аналогично LADA, данный тип сахарного диабета был назван «латентный аутоиммунный диабет молодых» (Latent Autoimmune Diabetes in the Young, LADY), что отражает типичный возраст дебюта заболевания и схожую с LADA клиническую картину [18, 19].

Таким образом, данный клинический случай показывает, что у некоторых пациентов процесс аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы протекает медленнее, продлевая отсутствие необходимости в введении эндогенного инсулина почти до 4 лет с момента постановки диагноза. Наличие инсулинорезистентности способствует более раннему проявлению дефекта секреции инсулина (в том числе аутоиммунного генеза) и клинически явной картины СД. Снижение массы тела и диета с ограничением легкоусвояемых углеводов на некоторое время улучшают чувствительность к инсулину и могут способствовать продлению периода инсулиннезависимости — клинической ремиссии СД. Как и в случае с LADA, латентный аутоиммунный диабет молодых является гибридной формой СД, что проявляется в сохраненных значениях С-пептида в дебюте заболевания с постепенным развитием потребности в инсулинотерапии и при этом наличии АТ к островковым компонентам поджелудочной железы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Зачастую выбор неверной тактики лечения у больных СД обусловлен несовершенством дифференциальной диагностики. Установление верного диагноза происходит лишь спустя годы после дебюта заболевания. К счастью, подобные ошибки редко фатальны. Введение новых типов СД в международные классификации и создание соответствующих клинических рекомендаций, основанных на методах персонализированной медицины, позволят улучшить качество жизни больных, снизить риски острых и отдаленных осложнений, а также уменьшить экономические потери.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено на средства гранта Российского научного фонда № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболонные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

Согласие пациента. От пациента получено добровольное инфор-

мированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Участие авторов. Рагимов М.Р., Омельчук Д.Д., Ибрагимова Л.И., Деревянко О.С. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Никонова Т.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Apps.who.int. [Internet]. [Published 2020. Accessed May 2, 2020.] Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?Sequence=1.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
3. Yang W, Dall TM, Beronja K, et al. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41(5):917-928. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0007>
4. Arredondo A. Universal coverage and economic burden from epidemiological changes of diabetes in Latin America. *J Glob Health.* 2016;6(2). doi: <https://doi.org/10.7189/jogh.06.020309>
5. Kleinberger JW, Pollin TI. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1346(1):45-56. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12757>
6. Terkola R, Antoñanzas F, Postma M. Economic evaluation of personalized medicine: a call for real-world data. *Eur J Heal Econ.* 2017;18(9):1065-1067. doi: <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0890-x>
7. Xie F, Chan JCN, Ma RCW. Precision medicine in diabetes prevention, classification and management. *J Diabetes Investig.* 2018;9(5):998-1015. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12830>
8. Gale EAM. Latent autoimmune diabetes in adults: A guide for the perplexed. *Diabetologia.* 2005. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1954-5>
9. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab.* 2018;33(2):147. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.147>
10. Granado-Casas M, Martínez-Alonso M, Alcubierre N, et al. Decreased quality of life and treatment satisfaction in patients with latent autoimmune diabetes of the adult. *PeerJ.* 2017;5:e3928. doi: <https://doi.org/10.7717/peerj.3928>
11. Pieralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J.* 2018;42(6):451. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0190>
12. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocr Disord.* 2015;15(1):1. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-15-1>
13. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. *Front Physiol.* 2019;10. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00320>
14. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med.* 2015;32(7):843-852. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12700>
15. Porcel Chacón R, Tapia Ceballos L, Ranchal Pérez P. Diabetes latente autoinmune en el joven. Una nueva aportación. *An Pediatr.* 2015;82(5):e238-e239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.05.017>
16. Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W. "Lady-like": is there a latent autoimmune diabetes in the young? *Diabetes Care.* 2000;23(11):1707-1708. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.11.1707>
17. Oyakawa Barcelli Y, Martín Frías M, Enes Romero P, Barrio Castellanos R. Diabetes latente autoinmune en el joven. *An Pediatr.* 2014;80(3):192-193. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.007>
18. Zachariah S, Sharfi M, Nussey S, Bano G. Latent autoimmune diabetes in the young. *Clin Med (Northfield Il).* 2008;8(5):552-553. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.8-5-552>
19. Bering B, Devasenan D. Latent autoimmune diabetes in the young. *Clin Med (Northfield Il).* 2009;9(1):93-1-93. doi: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.9-1-93>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рагимов Магомедкерим Разинович**, аспирант [**Magomedkerim R. Ragimov**, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-3182>; eLibrary SPIN: 8445-6795; e-mail: tga.endocrine@gmail.com

Омельчук Даниил Давидович, клинический ординатор [**Omelchuk D. Daniil**, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2788-2352>; SPIN: 6398-0656; e-mail: lebedev1dd@gmail.com

Ибрагимова Людмила Ибрагимовна, к.м.н. [**Liudmila I. Ibragimova**, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; eLibrary SPIN: 5013-8222; e-mail: ibragimovaljudmila@gmail.com

Деревянко Ольга Сергеевна, к.м.н. [**Olga S. Derevyanko**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3222-6990>; eLibrary SPIN: 9977-7856; e-mail: olgader14@mail.ru

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [**Tatiana V. Nikonova**, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2596>; eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Рагимов М.Р., Омельчук Д.Д., Ибрагимова Л.И., Деревянко О.С., Никонова Т.В. Клинический случай медленно развивающегося иммуноопосредованного диабета у 14-летнего пациента // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 24. — №1. — С. 70-73. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12397>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ragimov MR, Omelchuk DD, Ibragimova LI, Derevyanko OS, Nikonova TV. Slowly evolving, immune-mediated diabetes in 14-year-old patient: a case report. *Diabetes Mellitus.* 2020;24(1):70-73. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12397>