

РОЗПОДІЛ ФЕНОТИПІВ ДІАБЕТИЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ПРИ ЛАТЕНТНОМУ АВТОІМУННОМУ ДІАБЕТИ ДОРΟΣЛИХ

І.О. Царик

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

цукровий діабет, латентний автоімунний діабет дорослих, діабетична хвороба нирок, фенотипи діабетичної хвороби нирок.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 2 (94). С. 149-152.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.56

E-mail: irynatsaryk13@gmail.com

Мета роботи - з'ясувати поширеність фенотипів діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих порівняно з іншими типами цукрового діабету.

Матеріал і методи. Проведене комплексне обстеження 96 пацієнтів з хронічною хворобою нирок та цукровим діабетом: 40 (основна група) з латентним автоімунним діабетом дорослих (LADA), 28 – із цукровим діабетом 1-го типу (ЦД 1), 28 - із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2) – групи порівняння. Оцінювали скарги, дані анамнезу, об'єктивного обстеження, результати загальноклінічних лабораторних досліджень, показників вуглеводного обміну, швидкість клубочкової фільтрації, альбумінурію, альбумін-креатинінове співвідношення, дані ультразвукового дослідження нирок.

Результати. Класичний альбумінурийний фенотип діагностований у 7,1% пацієнтів із ЦД 1, у 10,7% пацієнтів із ЦД 2 та в 13% пацієнтів із LADA відповідно. Частка пацієнтів з неальбумінурийним порушенням функції нирок становила 85,7% при ЦД 1, 53,6% – при ЦД 2 та 70,4% - при LADA. Прогресуюче зниження функції нирок виявлене у 7,1% випадків ЦД 1, 35,7% випадків ЦД 2 та 16,7% випадків LADA.

Висновки. Поширеність фенотипів діабетичної хвороби нирок при LADA відрізняється від такої при класичних типах ЦД, що потребує диференційного підходу до менеджменту цього діабетичного ускладнення.

Ключевые слова:

сахарный диабет, латентный аутоиммунный диабет взрослых, диабетическая болезнь почек, фенотипы диабетической болезни почек.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 2 (94). С. 149-152.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ ЛАТЕНТНОМ АУТОИМУННОМ ДИАБЕТЕ ВЗРОСЛЫХ

И.А. Царик

Цель работы - выяснить распространенность фенотипов диабетической болезни почек при латентном аутоиммунном диабете взрослых по сравнению с другими типами сахарного диабета.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 96 пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом: 40 (основная группа) с латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA), 28 - с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1), 28 - с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) – группы сравнения). Оценивали жалобы, данные анамнеза, объективного обследования, результаты общеклинических лабораторных исследований, показателей углеводного обмена (глюкоза плазмы крови, гликированный гемоглобин, С-пептид, индекс НОМА), скорость клубочковой фильтрации, альбуминурию, альбумин-креатининовое соотношение, данные ультразвукового исследования почек .

Результаты. Классический альбуминурический фенотип диагностирован у 7,1% пациентов с СД 1, в 10,7% пациентов с СД 2 и в 13% пациентов с LADA соответственно. Доля пациентов с неальбуминурическим нарушением функции почек составила 85,7% при СД 1, 53,6%–при СД 2 и 70,4% - при LADA. Прогрессирующее снижение функции почек было обнаружено

Оригінальні дослідження

в 7,1% случаев СД 1, 35,7% случаев СД 2 и 16,7% случаев LADA.

Выводы. Распространенность фенотипов диабетической болезни почек при LADA отличается от таковой при классических типах СД и требует дифференциального подхода к менеджменту этого диабетического осложнения.

Key words: diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes in adults, diabetic kidney disease, phenotypes of diabetic kidney disease.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 2 (94). P. 149-152.

DISTRIBUTION OF PHENOTYPES OF DIABETIC KIDNEY DISEASE IN LATENT AUTOIMMUNE DIABETES IN ADULTS

I. O. Tsaryk

Objective – to determine the prevalence of diabetic kidney disease phenotypes in latent adult autoimmune diabetes compared to other types of diabetes mellitus.

Material and methods. A comprehensive examination of 96 patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus: 40 (main group) with latent autoimmune diabetes in adults (LADA), 28 - with type 1 diabetes mellitus (T1DM), 28 - with type 2 diabetes mellitus (T2DM) – comparison groups. Complaints, anamnesis, objective examination, the results of general clinical laboratory tests, carbohydrate metabolism, glomerular filtration rate, albuminuria, albumin-creatinine ratio have evaluated.

Results. The classical albuminuric phenotype was diagnosed in 7.1% of patients with T1DM, in 10.7% of patients with T2DM and in 13% of patients with LADA, respectively. The proportion of patients with non-albuminuric renal impairment was 85.7% with T1DM, 53.6% with T2DM and 70.4% with LADA. Progressive decline in renal function was found in 7.1% of cases of T1DM, 35.7% of T2DM and 16.7% of LADA.

Conclusions. The prevalence of phenotypes of diabetic kidney disease in LADA differs from that in classical types of diabetes, which requires a differential approach to the management of this diabetic complication.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) на сучасному етапі набув ознак неінфекційної епідемії світового масштабу, який офіційно діагностований у практично кожного десятого жителя нашої планети [1].

Останніми роками з'явилися нові докази генетичної та фенотипової гетерогенності ЦД, яка виходить за межі двох основних класичних типів, що вказує на доцільність розробки персоналізованих підходів до діагностики та лікування цього захворювання та його ускладнень [2]. Яскравим прикладом такої гетерогенності є латентний автоімунний діабет дорослих (LADA). Згідно з L.C.Groop et al. [3], LADA - автоімунний діабет, що характеризується наявністю в крові антитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти (GADA), діагностованих у дорослих осіб старше 35 років. Наразі LADA відносять до ЦД 1, який розвивається в дорослому віці і має повільнопрогресуючий перебіг [4].

На сьогоднішній день існує тільки декілька досліджень щодо поширеності ускладнень при LADA, водночас існуючі дані значно відрізняються з огляду на різницю в групах дослідження та тривалість захворювання. Зокрема дослідження Muhl P. et al. [5] показали, що мікроальбумінурія при LADA за незначної тривалості захворювання розвивається з меншою

частотою, ніж при ЦД 2. Проте дані результати можуть бути наслідком несвоєчасної діагностики ЦД 2.

Діабетична нефропатія є поширеним і небезпечним хронічним ускладненням, що розвивається у близько 30% пацієнтів з ЦД 1 та 40% пацієнтів із ЦД 2 [6]. На сьогоднішній день вона є основною причиною хронічної хвороби нирок (ХХН) і становить майже половину випадків її уремичної стадії. Нові епідеміологічні дослідження визначили унікальну неоднорідність цього ускладнення, тим самим спонукаючи до використання терміну «діабетична хвороба нирок» (ДХН) для охоплення всіх типів ураження нирок, ЦД [7]. Зокрема, на додаток до класичного альбумінуричного фенотипу (АФ), з'явилися два нові фенотипи: неальбумінуричне порушення функції нирок (НАПН) та прогресуюче зниження функції нирок (ПЗН) [8].

Мета роботи. З'ясувати поширеність фенотипів діабетичної хвороби нирок при латентному автоімунному діабеті дорослих порівняно з іншими типами цукрового діабету.

Матеріал і методи. Проведене комплексне обстеження 96 пацієнтів з ХХН та ЦД, які перебували на лікуванні у ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр». Середній вік пацієнтів становив

44,8 року; відсоток жінок – 52%, чоловіків – 48%. У 40 пацієнтів діагностований LADA (основна група), у 28 – ЦД1, у 28 – ЦД2 (групи порівняння). ЦД встановлювали згідно з рекомендацією Американської діабетичної асоціації (2020) [9], ХХН –KDIGO (2012) [10].

Оцінювали скарги, дані анамнезу, об'єктивного обстеження, результати загальноклінічних лабораторних досліджень, показників вуглеводного обміну (глюкоза плазми крові, глікований гемоглобін, С-пептид, індекс НОМА), швидкість клубочкової фільтрації (GFR) за формулою СКД-EPI, альбумінурію, альбумін-креатинінове співвідношення (АКС), дані ультразвукового дослідження нирок.

Результати дослідження та їх обговорення. У всіх обстежених пацієнтів з ЦД основною причиною ХХН була ДХН.

За результатами аналізу при ЦД1 стадії ХХН за рівнем ШКФ (KDIGO, 2012) встановлені з такою частотою: G1 – у 35,7% пацієнтів, G2 – у 42,9%, G3a – у 14,3%, G3b – у 7,1% відповідно. Категорію альбумінурії A1 зареєстровано у 14,3% хворих, A2 – у 78,6%, A3 – у 7,1% відповідно.

При ЦД2 порушення функції нирок у стадії G1 встановлено у 3,6% пацієнтів, G2 – у 50%, G3a – у 35,7%, G3b – у 7,1%, G4 – у 3,6% хворих відповідно. Альбумінурія в стадії A1 зареєстрована у 21,4% пацієнтів, A2 – у 67,9%, A3 – у 10,7% відповідно.

У свою чергу, при LADA G1 стадія ХХН зареєстрована у 25% хворих, G2 – у 55%, G3a – у 12,5%, G3b – у 5%, G4 – у 2,5%. Альбумінурія в стадії A1 встановлена у 37,5% пацієнтів, A2 – у 50%, A3 – у 12,5%.

При аналізі отриманих результатів різновид ДХН, що проходить за АФ, діагностований у 7,1% пацієнтів з ЦД 1, у 10,7% пацієнтів з ЦД 2 та у 12,5% пацієнтів з LADA відповідно. Частка пацієнтів з фенотипом НАПН становила 85,7% при ЦД 1, 53,6% – при ЦД 2 та 70% - при LADA. У свою чергу, ПЗН було виявлене у 7,1% випадків ЦД 1, 35,7% випадків ЦД 2 та 17,5% випадків LADA (рис.).

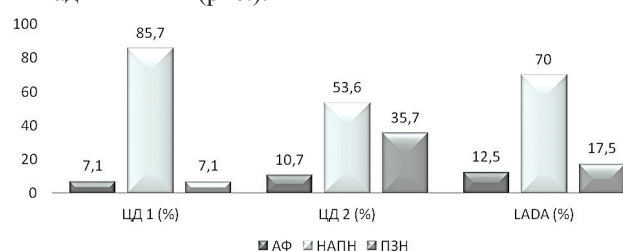


Рис. Розподіл пацієнтів з цукровим діабетом за фенотипами діабетичної хвороби нирок

Примітка: АФ – класичний альбумінурійний фенотип; НАПН – неальбумінурійне порушення функції нирок; ПЗН – прогресуюче зниження функції нирок.

Різниця в розвитку того чи іншого фенотипу ДХН зумовлена насамперед специфічністю морфофункціональних змін. АФ є класичним наслідком мікросудинних порушень. Поява НАПН напряму пов'язана з удосконаленням медикаментозних підходів та появою

нових груп антидіабетичних засобів, які дають змогу не тільки зупинити розвиток протеїнурії, але й регресувати вже наявному ураженню нирок. У патогенезі ПЗН важливу роль відіграють як генетично детерміноване пошкодження нирок, так і безпосередньо механізми ураження, зумовлені ЦД, зокрема прогресуючий амліодоз, викликаний підвищенням секреції панкреатичного гормону амліну, який разом з інсуліном синтезується бета-клітинами.

Виявлені відмінності залежно від типу ЦД ймовірно пов'язані з різницею у механізмах ураження нирок при різних типах ЦД. У свою чергу, ДХН при LADA («діабет 1,5»), якому притаманні ознаки як ЦД1, так і ЦД2, за отриманими результатами посідає проміжну позицію, що вимагає особливого підходу до її менеджменту в цієї категорії пацієнтів.

Висновки

1. Латентний автоімунний діабет дорослих за частотою поширення різних стадій хронічної хвороби нирок посідає проміжне положення між цукровим діабетом 1-го і 2-го типу.

2. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок при латентному автоімунному діабеті нормаальбумінурія реєструється майже у 2 рази частіше, ніж при інших типах діабету. Категорія A2 є найменш чисельною порівняно з класичними типами цукрового діабету, водночас альбумінурія категорії A3 діагностується дещо частіше.

3. Альбумінурія та ізольоване зниження швидкості клубочкової фільтрації при діабетичній хворобі нирок можуть виникати і проходити як разом, так і окремо, детермінуючи два основні шляхи виникнення та прогресування: альбумінурійний і неальбумінурійний із формуванням специфічних фенотипів. Поширеність останніх при латентному автоімунному діабеті дорослих відрізняється від такої при класичних типах захворювання, що потребує диференційного підходу до менеджменту цього ускладнення.

Список літератури

1. IDF Diabetes Atlas 8th Edition. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
2. Пашковська НВ. Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA): сучасний погляд на проблему. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(3):272-80. DOI:10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116.
3. Groop L, Lundgren V, Lyssenko V. GADA positivity in relatives of type 2 diabetes or LADA. Diabetes. 2005;54(2):160.
4. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Can J Diabetes. 2018;42(1):10-15. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.10.003.
5. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. Diabet Med. 2008;25(10):1245-50. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02562.x.
6. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(12):2032-45. DOI: 10.2215/CJN.11491116.
7. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(8):1366-

Оригінальні дослідження

73. DOI: 10.2215/CJN.11111016.

8. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* 2014;51(6):905-15. DOI: 10.1007/s00592-014-0650-7.

9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(1):14-31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>.

10. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):825-30. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.

References

1. IDF Diabetes Atlas 8th Edition. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.

2. Pashkovs'ka NV. Latentnyi avtoimunnyi diabet u doroslykh (LADA): suchasnyi pohliad na problem [Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a modern view of the problem]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal.* 2019;15(3):272-80. DOI:10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116. (in Ukrainian).

3. Groop L, Lundgren V, Lyssenko V. GADA positivity in relatives of type 2 diabetes or LADA. *Diabetes.* 2005;54(2):160.

4. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification

and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes.* 2018;42(1):10-15. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.10.003.

5. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med.* 2008;25(10):1245-50. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02562.x.

6. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(12):2032-45. DOI: 10.2215/CJN.11491116.

7. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(8):1366-73. DOI: 10.2215/CJN.11111016.

8. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* 2014;51(6):905-15. DOI: 10.1007/s00592-014-0650-7.

9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(1):14-31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>.

10. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013; Jun 4;158(11):825-30. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.

Відомості про автора

Царик Ірина Олександрівна - аспірант кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології. Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе

Царик Ирина Александровна - аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии. Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Information about the author

Iryna Tsaryk - PhD student at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 25.05.2020

Рецензент — проф. Федів О.І.

© І.О. Царик, 2020