

Роль «latent autoimmune diabetes in adults» в структуре сахарного диабета у лиц молодого возраста

А.К. Овсянникова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>, aknikolaeva@bk.ru

Р.Б. Галенок², rgalenok@gmail.com

О.Д. Рымар¹, <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>, orymar23@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Резюме

В клинической практике врача-эндокринолога верификация типа сахарного диабета (СД) у лиц молодого возраста представляет высокую клиническую значимость, т.к. от этого зависит назначение лечения: от коррекции углеводного обмена рациональным питанием до назначения пероральных сахароснижающих препаратов и инсулинотерапии. При редких формах сахарного диабета, к которым относится латентный аутоиммунный диабет взрослых «latent autoimmune diabetes in adults» (LADA), поставить правильный диагноз не всегда возможно. Данная форма сахарного диабета занимает промежуточное положение между сахарным диабетом 1-го типа и сахарным диабетом 2-го типа (СД 1 и СД 2) и часто не выявляется. В связи с этим изучение течения LADA имеет большое практическое значение.

Верификация диагноза LADA основывается на трех клинических критериях: взрослый возраст начала диабета; наличие циркулирующих островковых аутоантител, что отличает LADA от СД 2; отсутствие абсолютной потребности в инсулине при постановке диагноза, что отличает LADA от классического СД 1.

Главная тактика лечения больных с LADA должна быть направлена на сохранение собственной секреции инсулина. Для этого необходимо своевременное назначение инсулинотерапии. Обсуждается вопрос о возможности использования препаратов периферического действия – бигуанидов и глитазонов, которые не вызывают истощения β-клеток, однако их эффективность пока не установлена. Назначение любых секретогенов, в т.ч. препаратов сульфонилмочевины, противопоказано.

Достаточно часто LADA сложно диагностировать – назначается неправильная тактика лечения. На данный момент имеется мало данных об эффективности различных классов препаратов, что обуславливает дальнейшее подробное изучение данного типа диабета. В настоящее время не существует специальных алгоритмов по лечению LADA.

Ключевые слова: LADA, сахарный диабет, сахароснижающие препараты, гликемия, антитела

Благодарности: Исследовательская работа проведена в рамках бюджетной темы № ГЗ №AAAA-A17-117112850280-2.

Для цитирования: Овсянникова А.К., Галенок Р.Б., Рымар О.Д. Роль «latent autoimmune diabetes in adults» в структуре сахарного диабета у лиц молодого возраста. *Медицинский совет.* 2021;(21-1):150–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-150-155>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of “latent autoimmune diabetes in adults” in the structure of diabetes mellitus in young people

Alla K. Ovsyannikova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>, aknikolaeva@bk.ru

Regina B. Galenok², rgalenok@gmail.com

Oksana B. Rymar¹, <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>, orymar23@gmail.com

¹ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

In the clinical practice of an endocrinologist, verification of the type of diabetes mellitus (DM) in young people is of high clinical significance, since the prescription of treatment depends on this: from the correction of carbohydrate metabolism by a balanced diet to the prescription of oral hypoglycemic drugs and insulin therapy. In rare forms of diabetes mellitus, which include «latent autoimmune diabetes in adults» (LADA), it is not always possible to make a correct diagnosis. This form of diabetes mellitus occupies an intermediate position between type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus (DM 1 and DM 2) and is often not detected. In this regard, the study of the LADA flow is of great practical importance.

Verification of the LADA diagnosis is based on three clinical criteria: adult onset of diabetes; the presence of circulating islet autoantibodies, which distinguishes LADA from T2DM; the absence of an absolute need for insulin when making a diagnosis, which distinguishes LADA from the classic type 1 diabetes mellitus.

The main treatment tactics for patients with LADA should be aimed at preserving their own insulin secretion. This requires the timely appointment of insulin therapy. The question of the possibility of using drugs of peripheral action – biguanides and

glitazones, which do not cause depletion of β -cells, is discussed, but their effectiveness has not yet been established. The appointment of any secretogens, including sulfonylurea preparations, is contraindicated

Quite often, LADA is difficult to diagnose, and the wrong treatment tactics are prescribed. At the moment, there is little data on the effectiveness of different classes of drugs, which leads to further detailed study of this type of diabetes. Currently, there are no special algorithms for LADA treatment.

Keywords: LADA, diabetes mellitus, hypoglycemic drugs, glycemia, antibodies

Acknowledgements: The research work was performed within the budgetary theme No. GZ No. AAAA-A17-117112850280-2.

For citation: Ovsyannikova A.K., Galenok R.B., Rymar O.B. The role of "latent autoimmune diabetes in adults" in the structure of diabetes mellitus in young people. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):150–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-150-155>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это хроническое неинфекционное заболевание, распространенность которого в мире растет с каждым годом и за последние 10 лет увеличилась более, чем в 2 раза [1]. Согласно прогнозам Международной Диабетической Федерации (IDF) к 2045 г. СД будут страдать 629 млн чел., и наблюдается тенденция к «омолаживанию» данной нозологии. Проведение дифференциальной диагностики типа сахарного диабета при классическом дебюте заболевания обычно не вызывает затруднений. Однако в последнее время все чаще встречаются формы сахарного диабета (СД), которые сразу сложно отнести к диабету 1-го (СД 1) или 2-го типов (СД 2).

Одним из вариантов течения аутоиммунного СД является латентный аутоиммунный диабет взрослых – «latent autoimmune diabetes in adults» (LADA). Термин был предложен T. Tuomi et al. [2] для описания пациентов с медленно прогрессирующей формой аутоиммунного диабета или СД 1, которых изначально можно было лечить без инъекций инсулина. LADA характеризуется клинической картиной, нетипичной для классического СД 1. Несмотря на наличие аутоантител, аутоиммунная деструкция развивается медленно, что не сразу приводит к развитию потребности в инсулине. Данная форма СД занимает промежуточное положение между СД 1 и СД 2 и в последней классификации не выделяется в отдельную номенклатурную единицу [3]. Наличие в дебюте заболевания клинической картины СД 2 затрудняет диагностику и, соответственно, адекватное ведение пациентов с LADA. В связи с этим разработка дифференциально-диагностических критериев LADA имеет большое практическое значение.

ДИАГНОСТИКА LADA

Диагноз LADA в настоящее время основывается на трех клинических критериях: взрослый возраст начала диабета; наличие циркулирующих островковых аутоантител, что отличает LADA от СД 2; отсутствие абсолютной потребности в инсулине при постановке диагноза, что отличает LADA от классического СД 1. Распространенность LADA достаточно высока. Среди больных СД 2 старше

35–40 лет она достигает 10% [4]. Международной группой по иммунологии сахарного диабета предложены следующие критерии его выявления: возраст более 30 лет; наличие по крайней мере одного из четырех классов аутоантител, свойственных СД 1 (ICA – антитела к цитоплазме островковых клеток; GAD – антитела к глутаматдекарбоксилазе; IA-2 – антитела к тирозинфосфатазе; IAA – антитела к инсулину); отсутствие необходимости в инсулинотерапии по крайней мере в течение 6 мес. с момента постановки диагноза [5]. Определение клинических и лабораторных характеристик LADA расширяет знания о течения аутоиммунного диабета, но до сих пор тип СД остается плохо изученным как на клиническом, так и на исследовательском уровне. Возраст диагностирования LADA варьируется от 25 до 40 лет [6–8]. По данным большинства ученых, у пациентов с LADA обычно определяется нормальный или сниженный индекс массы тела (ИМТ) при постановке диагноза [9–12], как и у пациентов с СД 1. Однако есть крупные исследования по изучению LADA, в которых показан средний ИМТ (более 25,0 кг/м²) [13, 14]. Таким образом, нормальный ИМТ не является диагностическим критерием для диагноза LADA.

Развитие LADA обусловлено каскадом гормонально-метаболических изменений (и в первую очередь гипергликемии), связанных с гибелью β -клеток островков Лангерганса, что также ведет к развитию тканевой гипоксии и появлению в клинической картине ангиопатий [15]. Сопоставление данных о наличии микрососудистых осложнений, сроках их развития и функциональном состоянии β -клеток поджелудочной железы показывает, что снижение концентрации С-пептида в крови после 4-го года течения заболевания при LADA (аналогично при СД 2) ассоциировано с наличием диабетических микроангиопатий. Ряд исследований последних лет указывают на ангиопротективные свойства С-пептида, проявляющиеся в защите клеток от глюкозоиндуцированного апоптоза и стимуляции их пролиферации, поэтому резкое снижение концентрации С-пептида при LADA способствует развитию диабетических микрососудистых осложнений. В то же время данный факт не в полной мере объясняет разницу между клинической тяжестью течения микрососудистых осложнений при LADA и СД 1 [16–18].

В развитии LADA важна потеря иммунологической толерантности к собственным антигенам, что проявляется селективным разрушением β -клеток панкреатических островков лимфоцитами CD8⁺ (цитотоксическими) и CD4⁺ (эффекторными). В настоящее время основной группой лимфоидных клеток, отвечающих за поддержание ауто толерантности, считают пул CD4⁺ лимфоцитов, экспрессирующих маркерную молекулу CD25 – α -цепь рецептора IL-2 (IL-2R) [19]. Субпопуляцию CD4⁺ CD25⁺ high называют регуляторными Т-клетками (Treg). Treg стремятся ликвидировать активный ответ Т-клеток и предотвратить развитие аутоиммунных реакций, регулируя численность популяции Т-клеток и их дифференциацию, а также функцию эффекторных Т-клеток [20–23]. Функциональные свойства Treg опосредованы активностью FOXP3 (fork head box) – фактор транскрипции, непосредственно и косвенно регулирующий экспрессию более 300 генов. Супрессорная активность Treg непосредственно зависит от интенсивности экспрессии гена FOXP3. Снижение количества этих клеток или их супрессорной активности могут способствовать потере ауто толерантности к антигенам β -клеток и развитию аутоиммунного процесса. В литературе приводятся достаточно противоречивые данные по характеру изменений количественных и функциональных показателей Treg при различных заболеваниях, в т.ч. при СД 1 [24]. При LADA количественная и функциональная активность Treg, которые могут рассматриваться в качестве центральных регуляторов иммунного ответа и главных носителей феномена иммунологической толерантности, до сих пор остаются практически не изученными.

При СД 1 одной из причин развития аутоиммунитета является нарушение процесса элиминации аутореактивных иммунных лимфоидных клеток. В норме клоны аутореактивных клеток подвергаются апоптозу [25]. Взаимодействие 5 поверхностных маркерных молекул CD95 (Fas) с лигандом – CD95L (FasL) – запускает процесс гибели клеток. Таким образом, уровень экспрессии CD95 на поверхности клетки определяет ее готовность к вступлению в апоптоз. Маркеры апоптоза лимфоцитов у пациентов с LADA недостаточно изучены [26].

Один из наиболее значимых лабораторных показателей при проведении дифференциальной диагностики типа СД – уровень инсулина в крови. Но определение содержания инсулина в периферической крови не точно отражает эндогенную секрецию инсулина. Инсулин и С-пептид секретируются поджелудочной железой в эквивалентных количествах, но 50% или более инсулина расщепляется при первом же прохождении через печень [27]. Именно поэтому в большинстве исследований о секреции инсулина судят по концентрации С-пептида, измеренной после продолжительного голодания (более 10 ч) и на фоне стимуляции (глутатион S-трансфераза-GST, Mixed-meal tolerance test – MMTT). В настоящее время в международных исследованиях в качестве «золотого стандарта» для оценки секреторной функции β -клеток принято использовать MMTT с количественным определением концентрации С-пептида

в крови. Использование стандартного количества смешанной пищи считают более физиологичным стимулятором секреции инсулина, чем внутривенное введение глюкагона и пероральный прием раствора глюкозы. В связи с этим вопросы сравнительного изменения секреторной активности β -клеток на фоне MMTT при СД 1, LADA и СД 2 представляют большой интерес [28, 29]. После манифестации СД 1 у некоторых пациентов в первые месяцы после установления диагноза отмечается преходящее снижение потребности в инсулине, связанное с сохраняющейся функцией оставшихся β -клеток. Этот период наиболее благоприятного течения СД 1, характеризующийся снижением потребности в экзогенном инсулине вплоть до его отмены, называется «медовым месяцем» или клинической ремиссией. Несмотря на значимость ремиссии, имеются немногочисленные работы, посвященные роли ауторегуляторных процессов в ее развитии [30].

Аутоантитела к антигенам β -клетки являются маркерами аутоиммунного процесса, их определение представляет высокую клиническую значимость при проведении дифференциальной диагностики типа СД. Вид аутоантител, их комбинации и титры в группах LADA и СД 1 были различны. У пациентов с LADA наиболее часто определялись антитела к GAD – 53,1%, по сравнению с 22,1% при СД 1. Также отмечена большая частота встречаемости комбинации GADA + IA-2A у пациентов с СД 1 (19% – при длительности заболевания до 6 мес., 26,3% – до 12 мес.), по сравнению с LADA (отсутствие – до 6 мес., 10% – до 12 мес.) и большая частота встречаемости комбинации GADA + ICA у пациентов с LADA (21,4% – при длительности заболевания до 6 мес., 25% – до 12 мес.), по сравнению с СД 1 (9,5% – до 6 мес., 5,3% – до 12 мес.) [31].

В настоящее время активно изучаются генетические предикторы развития LADA. При сравнительном анализе распределения генотипов HLA класса II у пациентов с СД 1, LADA и в контрольной группе наблюдались выраженные отличия по частоте как высоко предрасполагающих, так и протективных генотипов и гаплотипов. В группе пациентов с СД 1 частота генотипов с двумя предрасполагающими гаплотипами оказалась значительно выше (55,7%), чем с одним предрасполагающим гаплотипом в сочетании с протективным или нейтральным (31,3%). Напротив, в группе пациентов с LADA, в отличие от СД 1, частота генотипов с двумя предрасполагающими гаплотипами значительно ниже (28,7%) [32].

Проведено исследование по изучению ассоциации полиморфного маркера – 23HphI гена *INS* (гена инсулина) у пациентов с LADA в сравнении с СД 1 по типу «случай-контроль». Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера – 23HphI гена *INS* в группе с СД 1 и контрольной группе, а также в группе с LADA и контрольной группе, показал наличие достоверных отличий. Достоверное увеличение частоты аллеля А в группе больных СД 1 и LADA показывает ассоциацию аллеля А и генотипа АА с повышенным риском развития как СД 1, так и LADA. В то же время установлена ассоциация аллеля Т и генотипа ТТ с пониженным риском

развития СД 1 и LADA. Достоверной разницы в распределении частот в группах LADA и СД 1 обнаружено не было. Таким образом, полиморфный маркер – 23HphI гена *INS* достоверно ассоциирован как с СД 1, так и с LADA [33].

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С LADA

После выявления клинических и лабораторных характеристик LADA необходимо выделить основные подходы к назначению антигипергликемической терапии. Коррекция образа жизни и питания улучшает гликемический контроль при СД 1 и СД 2 и, предположительно, улучшает краткосрочный гликемический контроль при LADA, но необходимы исследования, чтобы определить, сохраняет ли он функцию β -клеток в долгосрочной перспективе. Если разрушение β -клеток при LADA медленно прогрессирует, то это означает более широкое терапевтическое окно, для подтверждения чего необходимы дальнейшие исследования [34].

Главная тактика лечения больных с LADA должна быть направлена на сохранение собственной секреции инсулина. Для этого необходимо своевременное назначение инсулинотерапии. Обсуждается вопрос о возможности использования препаратов периферического действия (бигуаниды и глитазоны), которые не вызывают истощения β -клеток, однако их эффективность пока не установлена. Назначение любых секретогенов, в т.ч. препаратов сульфонилмочевины, противопоказано [35].

Важным вопросом является эффективность режимов инсулинотерапии (предварительно смешанный инсулин 2 раза в день, режим базис-болюсного инсулина) для

сохранения функции β -клеток. Большинство пациентов становятся инсулинозависимыми в течение 6 лет после постановки диагноза. Однако пациентам, которым проводилась базис-болюсная терапия с прандиальным аналогом человеческого инсулина Хумалог® в сочетании с базальными аналогами человеческого инсулина (Левемир® и Лантус®), также рекомендуется проведение комбинированной терапии с ультракоротким аналогом инсулина Апидра®. Принимая эту комбинацию, в 100% случаев показано, что в сочетании с аналогом человеческого инсулина Лантус®, его использование составляет 25,0%. [36–38]. Аналоги человеческого инсулина приобретают ведущее положение в лечении не только СД 1, но и LADA, что очевидно связано с рядом их свойств, которые позволяют быстрее достичь целевых уровней компенсации углеводного обмена, избегая ряда осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

LADA достаточно сложно диагностировать, поэтому часто назначается неправильная тактика лечения [39, 40]. На данный момент имеется мало данных об эффективности различных классов препаратов, что обуславливает дальнейшее подробное изучение данного типа диабета. В настоящее время не существует специальных алгоритмов по лечению LADA. Большинство исследователей склоняется к целесообразности раннего назначения инсулинотерапии этим пациентам.

Поступила / Received 28.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2021
Принята в печать / Accepted 25.10.2021

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2017;20(15):1–121. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/8341>.
- Tuomi T., Groop L.C., Zimmet P.Z., Rowley M.J., Knowles W., Mackay I.R. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*. 1993;42(2):359–362. <https://doi.org/10.2337/diab.42.2.359>.
- Никонова Т.В., Пекарева Е.В., Дедов И.И. Функциональная активность β -клеток и периферическая инсулинорезистентность у пациентов с различными вариантами дебюта сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2012;15(3):24–26. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6082>.
- Ovsyannikova A.K., Ryman O.D., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V., Shakhshneider E.V., Orlov P.S. et al. A Case of Maturity-Onset Diabetes of the Young in a Family with a Novel *HNF1A* Gene Mutation in Five Generations. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):413–420. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0350-8>.
- Aycan Z., Berberoglu M., Adiyaman P., Ergü A.T., Ensari A., Evliyaoğlu O., Sıklar Z., Ocal G. Latent autoimmune diabetes mellitus in children (LADC) with autoimmune thyroiditis and Celiac disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(11):1565–1569. <https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.11.1565>.
- Силко Ю.В., Никонова Т.В., Иванова О.Н., Степанова С.М., Шестакова М.В., Дедов И.И. Ассоциация полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 с низкими концентрациями аутоантител при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA). *Сахарный диабет*. 2016;19(3):199–203. <https://doi.org/10.14341/DM2003418-21>.
- Гурова О.Ю., Фадеев В.В., Малолеткина Е.С. Инъекционная терапия при сахарном диабете 2 типа: существуют ли эффективные способы повышения приверженности лечению? *Сахарный диабет*. 2018;21(6):524–533. <https://doi.org/10.14341/DM9603>.
- 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*. 2021;24(1):70–73. <https://doi.org/10.14341/DM12397>.
- Turner R., Stratton I., Horton V., Manley S., Zimmet P., Mackay I.R. et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*. 1997;350(9087):1288–1293. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)03062-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)03062-6).
- Juneja R., Hirsch I.B., Naik R.G., Brooks-Worrell B.M., Greenbaum C.J., Palmer J.P. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1(1/2) diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2001;50(9):1008–1013. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.25654>.
- Naik R.G., Brooks-Worrell B.M., Palmer J.P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4635–4644. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1120>.
- Pozzilli P., Mario U.D. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1460–1467. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1460>.
- Hosszúfalusi N., Vatai A., Rajczy K., Prohászka Z., Pozsonyi E., Horváth L. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care*. 2003;26(2):452–457. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.452>.
- Douek I.F., Gillespie K.M., Bingley P.J., Gale E.A. Diabetes in the parents of children with Type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(4):495–501. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0790-0>.
- Петунина Н.А., Трухина Л.В., Синицына Е.И., Шестакова М.В. Глюкагон и альфа-клетки – новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2013;16(3):35–40. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-815>.
- Cosentino A., Gambelunghe G., Tortoioli C., Falorni A. CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes

- in adults. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;958:337–340. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb03000.x>.
17. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, Nissén M. et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes.* 1999;48(1):150–157. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.150>.
 18. Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, Murao S. et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care.* 2002;25(6):995–1001. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.6.995>.
 19. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer J.P., Rolandsson O., Colman P.G. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia.* 2005;48(11):2206–2212. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1960-7>.
 20. Jutel M., Akdis C.A. T-cell regulatory mechanisms in specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy.* 2008;94:158–177. <https://doi.org/10.1159/000155000>.
 21. Zhang H., Kong H., Zeng X., Guo L., Sun X., He S. Subsets of regulatory T cells and their roles in allergy. *J Transl Med.* 2014;12:125. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-125>.
 22. Jung M.K., Kwak J.E., Shin E.C. IL-17A-Producing Foxp3⁺ Regulatory T Cells and Human Diseases. *Immune Netw.* 2017;17(5):276–286. <https://doi.org/10.4110/in.2017.17.5.276>.
 23. Li L., Boussiotis V.A. Control and regulation of peripheral tolerance in allergic inflammatory disease: therapeutic consequences. *Chem Immunol Allergy.* 2008;94:178–188. <https://doi.org/10.1159/000155086>.
 24. Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., Горелышева В.А., Прокофьев С.А., Карпухин А.В., Дедов И.И. Роль регуляторных CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов и их функциональной активности в развитии и прогрессировании сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет.* 2010;13(3):25–31. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5483>.
 25. Kaneko K., Satake C., Yamamoto J., Takahashi N., Sawada S., Imai J. et al. A case of idiopathic type 1 diabetes with subsequent recovery of endogenous insulin secretion despite initial diagnosis of fulminant type 1 diabetes. *Enocr J.* 2017;64(3):369–374. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0245>.
 26. Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Лазаренко Ф.Э., Ворожцова И.Н., Рязанцева Н.В. Взаимосвязь иммунологических и метаболических факторов в развитии и прогрессировании микроангиопатий при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA). *Бюллетень сибирской медицины.* 2014;13(1):73–78. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-1-73-78>.
 27. Аметов А.С. Роль бета-клеток в регуляции гомеостаза глюкозы в норме и при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет.* 2008;11(4):6–11. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5581>.
 28. Никонова Т.В., Апанович П.В., Пекарева Е.В., Горелышева В.А., Степанова С.М., Тишина Ю.В. и др. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA). *Сахарный диабет.* 2011;14(1):28–34. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6247>.
 29. Деревянко О.С., Никонова Т.В., Смирнова О.М., Дедов И.И. Интеркуррентные аутоиммунные процессы при сахарном диабете 1-го типа. *Терапевтический архив.* 2015;87(10):50–53. <https://doi.org/10.17116/terarkh.2015871050-53>.
 30. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2011;14(1):20–27. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>.
 31. Табеева К.И., Никонова Т.В., Смирнова О.М. Аутоиммунный полигландулярный синдром III типа (ДГЗ, сахарный диабет I типа, аутоиммунный гломерулонефрит). *Сахарный диабет.* 2004;7(4):30–32. <https://doi.org/10.14341/DM2004430-32>.
 32. Carlsson A., Sundkvist G., Groop L., Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):76–80. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6228>.
 33. Дедов И.И., Титович Е.В., Кураева Т.Л., Атаманова Т.М., Зверева Я.С., Прокофьев С.А. Взаимосвязь генетических и иммунологических маркеров у родственников больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет.* 2008;11(4):46–49. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/index.php/dia/article/view/6507>.
 34. Paronen J., Liu E., Moriyama H., Devendra D., Ide A., et al. Genetic differentiation of poly I:C from B:9-23 peptide induced experimental autoimmune diabetes. *J Autoimmun.* 2004;22(4):307–313. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2004.01.006>.
 35. Тихонова Т.М. Математическая модель определения группы риска развития медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых. *Сахарный диабет.* 2014;17(1):15–20. <https://doi.org/10.14341/DM2014115-20>.
 36. Li X, Yang L, Zhou Z, Huang G, Yan X. Glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody levels discriminate two subtypes of latent autoimmune diabetes in adults. *Chin Med J (Engl).* 2003;116(11):1728–1732. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14642146/>.
 37. Zhao Y., Scott N.A., Quah H.S., Krishnamurthy B., Bond F., Loudovaris Th. et al. Mouse pancreatic beta cells express MHC class II and stimulate CD4⁺ T cells to proliferate. *Eur J Immunol.* 2015;45(9):2494–2503. <https://doi.org/10.1002/eji.201445378>.
 38. Couper JJ., Beresford S., Hirte C., Baghurst P.A., Pollard A., Tait B.D. et al. Weight gain in early life predicts risk of islet autoimmunity in children with a first-degree relative with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):94–99. <https://doi.org/10.2337/dc08-0821>.
 39. Сунцов Ю.И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет.* 2012;15(1):6–9. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5971>.
 40. Смирнова О.М., Кононенко И.В., Дедов И.И. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. *Сахарный диабет.* 2008;11(4):18–23. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5583>.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. *Sakharnyy diabetes = Diabetes Mellitus.* 2017;20(1S):1–121. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/dia/article/view/8341>.
2. Tuomi T., Groop L.C., Zimmet P.Z., Rowley M.J., Knowles W., Mackay I.R. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes.* 1993;42(2):359–362. <https://doi.org/10.2337/diab.42.2.359>.
3. Nikonova T.V., Pekareva E.V., Dedov I.I. Functional activity and peripheral insulin resistance in patients with different types of onset of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabetes = Diabetes Mellitus.* 2012;15(3):24–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6082>.
4. Ovsyannikova A.K., Ryman O.D., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V., Shakhshneider E.V., Orlov P.S. et al. A Case of Maturity-Onset Diabetes of the Young in a Family with a Novel *HNF1A* Gene Mutation in Five Generations. *Diabetes Ther.* 2018;9(1):413–420. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0350-8>.
5. Ayca Z., Berberoglu M., Adiyaman P., Ergür A.T., Ensari A., Evliyaoglu O., Siklar Z., Ocal G. Latent autoimmune diabetes mellitus in children (LADC) with autoimmune thyroiditis and Celiac disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(11):1565–1569. <https://doi.org/10.1515/jpem.2004.17.11.1565>.
6. Silko Yu.V., Nikonova T.V., Ivanova O.N., Stepanova S.M., Shestakova M.V., Dedov I.I. Association of polymorphism rs7903146 gene TCF7L2 with low concentrations of autoantibodies in latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Sakharnyy diabetes = Diabetes Mellitus.* 2016;19(3):199–203. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM200348-21>.
7. Gurova O.Yu., Fadeev V.V., Maloletkina E.S. Injectable therapy in type 2 diabetes mellitus: strategies to improve therapeutic adherence. *Sakharnyy diabetes = Diabetes Mellitus.* 2018;21(6):524–533. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM9603>.
8. Ragimov M.R., Omelchuk D.D., Ibragimova L.I., Derevyanko O.S., Nikonova T.V. Slowly evolving, immune-mediated diabetes in 14-year-old patient: a case report. *Sakharnyy diabetes = Diabetes Mellitus.* 2021;24(1):70–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12397>.
9. Turner R., Stratton I., Horton V., Manley S., Zimmet P., Mackay I.R. et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet.* 1997;350(9087):1288–1293. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)03062-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)03062-6).
10. Juneja R., Hirsch I.B., Naik R.G., Brooks-Worrell B.M., Greenbaum C.J., Palmer J.P. Islet cell antibodies and glutamic acid decarboxylase antibodies, but not the clinical phenotype, help to identify type 1(1/2) diabetes in patients presenting with type 2 diabetes. *Metabolism.* 2001;50(9):1008–1013. <https://doi.org/10.1053/meta.2001.25654>.
11. Naik R.G., Brooks-Worrell B.M., Palmer J.P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4635–4644. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1120>.
12. Pozzilli P., Mario U.D. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1460–1467. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1460>.
13. Hosszúfalusi N., Vataj A., Rajczy K., Prohászka Z., Pozsonyi E., Horváth L. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care.* 2003;26(2):452–457. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.452>.
14. Douek I.F., Gillespie K.M., Bingley P.J., Gale E.A. Diabetes in the parents of children with Type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2002;45(4):495–501. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0790-0>.

15. Petunina N.A., Trukhina L.V., Sinicya E.I., Shestakova M.V. Glucagon and alpha-cells as a novel therapeutic target in the management of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2013;16(3):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-815>.
16. Cosentino A., Gambelunghe G., Tortoioli C., Falorni A. CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;958:337–340. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb03000.x>.
17. Tuomi T., Carlsson A., Li H., Isomaa B., Miettinen A., Nilsson M. et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48(1):150–157. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.150>.
18. Takeda H., Kawasaki E., Shimizu I., Konoue E., Fujiyama M., Murao S. et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care*. 2002;25(6):995–1001. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.6.995>.
19. Fourlanos S., Dotta F., Greenbaum C.J., Palmer J.P., Rolandsen O., Colman P.G. et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48(11):2206–2212. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1960-7>.
20. Jutel M., Akdis C.A. T-cell regulatory mechanisms in specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy*. 2008;94:158–177. <https://doi.org/10.1159/000155000>.
21. Zhang H., Kong H., Zeng X., Guo L., Sun X., He S. Subsets of regulatory T cells and their roles in allergy. *J Transl Med*. 2014;12:125. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-125>.
22. Jung M.K., Kwak J.E., Shin E.C. IL-17A-Producing Foxp3⁺ Regulatory T Cells and Human Diseases. *Immune Netw*. 2017;17(5):276–286. <https://doi.org/10.4110/in.2017.17.5.276>.
23. Li L., Boussiotis V.A. Control and regulation of peripheral tolerance in allergic inflammatory disease: therapeutic consequences. *Chem Immunol Allergy*. 2008;94:178–188. <https://doi.org/10.1159/000155086>.
24. Nikonova T.V., Apanovich P.V., Pekareva E.V., Gorelysheva V.A., Prokofev S.A., Karpukhin A.V., Dedov I.I. The role of regulatory CD4⁺CD25⁺high T-lymphocytes and their functional activity in the development of type 1 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2010;13(3):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5483>.
25. Kaneko K., Satake C., Yamamoto J., Takahashi H., Sawada S., Imai J. et al. A case of idiopathic type 1 diabetes with subsequent recovery of endogenous insulin secretion despite initial diagnosis of fulminant type 1 diabetes. *Enocr J*. 2017;64(3):369–374. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0245>.
26. Saprina T.V., Prokhorenko T.S., Lazarenko F.E., Vorozhtsova I.N., Ryazantseva N.V. Immunological and metabolic factors interaction in the development and progression of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(1):73–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-1-73-78>.
27. Ametov A.S. Role of β -cells in regulating glucose homeostasis in health and in type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2008;11(4):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5581>.
28. Nikonova T.V., Apanovich P.V., Pekareva E.V., Gorelysheva V.A., Stepanova S.M., Tishina Yu.V. et al. Immunogenetic characteristics of LADA. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6247>.
29. Derevyanko O.S., Nikonova T.V., Smirnova O.M., Dedov I.I. Intercurrent and autoimmune processes in type 1 diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2015;87(10):50–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2015871050-53>.
30. Kuraeva T.L., Zilberman L.I., Titovich E.V., Peterkova V.A. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>.
31. Tabeeva K.I., Nikonova T.V., Smirnova O.M. Type 3 polyglandular autoimmune syndrome (Graves' disease, type 1 diabetes mellitus, autoimmune glomerulonephritis). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2004;7(4):30–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004430-32>.
32. Carlsson A., Sundkvist G., Groop L., Tuomi T. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA). *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(1):76–80. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6228>.
33. Dedov I.I., Titovich E.V., Kuraeva T.L., Atamanova T.M., Zvereva Ya.S., Prokofev S.A. Relationship between genetic and immunological markers in relatives of type 1 diabetic patients. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2008;11(4):46–49. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endo-journals.ru/index.php/dia/article/view/6507>.
34. Paronen J., Liu E., Moriyama H., Devendra D., Ide A., et al. Genetic differentiation of poly I:C from B:9-23 peptide induced experimental autoimmune diabetes. *J Autoimmun*. 2004;22(4):307–313. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2004.01.006>.
35. Tikhonova T.M. A mathematical model for stratification of LADA risk groups. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2014;17(1):15–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2014115-20>.
36. Li X., Yang L., Zhou Z., Huang G., Yan X. Glutamic acid decarboxylase 65 autoantibody levels discriminate two subtypes of latent autoimmune diabetes in adults. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116(11):1728–1732. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14642146/>.
37. Zhao Y., Scott N.A., Quah H.S., Krishnamurthy B., Bond F., Loudovaris Th. et al. Mouse pancreatic beta cells express MHC class II and stimulate CD4⁺ T cells to proliferate. *Eur J Immunol*. 2015;45(9):2494–2503. <https://doi.org/10.1002/eji.201445378>.
38. Couper J.J., Beresford S., Hirte C., Baghurst P.A., Pollard A., Tait B.D. et al. Weight gain in early life predicts risk of islet autoimmunity in children with a first-degree relative with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):94–99. <https://doi.org/10.2337/dc08-0821>.
39. Suntsov Yu.I. Modern antihyperglycemic agents prescribed in Russia for type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2012;15(1):6–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5971>.
40. Smirnova O.M., Kononenko I.V., Dedov I.I. Diabetes mellitus heterogeneity. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA): definition, prevalence, clinical features, diagnosis, treatment principles. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2008;11(4):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5583>.

Информация об авторах:

Овсянникова Алла Константиновна, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; aknikolaeva@bk.ru

Галенок Регина Борисовна, студентка, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; rgalenok@gmail.com

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1; orymar23@gmail.com

Information about the authors:

Alla K. Ovsyannikova, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Population and Prophylactic Research of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; aknikolaeva@bk.ru

Regina B. Galenok, Student, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave., Novosibirsk, 630091, Russia; rgalenok@gmail.com

Oksana B. Ryamar, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate designated to serve as Head of the Laboratory of Clinical-Population and Prophylactic Studies on Internal and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; orymar23@gmail.com