

Латентный аутоиммунный сахарный диабет взрослых

А.А. Тимакова, Б.Б. Салтыков

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Сахарный диабет в последнее время стал медико-социальной проблемой. Это связано с его широким распространением и постоянно растущей заболеваемостью. Среди выявленных новых форм болезни особое место занимает латентный аутоиммунный диабет взрослых (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) на долю которого приходится до 10% всех случаев. При манифестации LADA, происходящей, как правило, в возрасте до 35 лет, у пациентов отмечают клинические проявления сахарного диабета 2-го типа в сочетании с аутоантительной деструкцией β -клеток поджелудочной железы, характерной для сахарного диабета 1-го типа. Генетическая предрасположенность, связанная с антигенами гистосовместимости HLA DR4-DQ8, DR3-DQ2 и другими, в сочетании с разрешающими факторами способствует аутоиммунному поражению β -клеток. Для LADA в отличие от сахарного диабета 1-го типа характерна постоянная циркуляция в крови антител против цитоплазматических структур β -клеток (наиболее часто к глутаматдекарбоксилазе – glutamatdecarboxylase, GAD), к инсулину, тиреопероксидазе. Развивающийся инсулит сочетается с интактными и компенсаторно гипертрофированными островками. В последующем в поджелудочной железе возникают атрофия и склероз островков Лангерганса, разрастание стромы. Диагноз «латентный аутоиммунный диабет взрослых» в его дебюте основан на молодом возрасте пациента, нормальной массе тела (индекс массы тела до 25 кг/м²), низком уровне инсулина С-пептида в крови и наличии аутоантител к β -клеткам. Лечение LADA (с ранним назначением препаратов инсулина даже при клинически компенсированном течении заболевания) направлено на сохранение собственной секреции инсулина. В результате снижается функциональная нагрузка на β -клетки и ослабляется их аутоиммунное поражение.

Ключевые слова: LADA, этиология, факторы риска, патогенез, морфология.

Для корреспонденции: Анна Алексеевна Тимакова, E-mail: atimakova96@gmail.com, Борис Борисович Салтыков, E-mail: prof.saltykov@mma.ru

Для цитирования: Тимакова А.А., Салтыков Б.Б.. Латентный аутоиммунный сахарный диабет взрослых. Клин. эксп. морфология. 2019; 8(4):13–18. DOI:10.31088/CEM2019.8.4.13-18

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), комплексной научной темы «Морфология и молекулярные механизмы основных заболеваний человека» (№ 01200110559).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 16.09.2019. Получена после рецензирования 05.11.2019. Принята в печать 19.11.2019.

Latent autoimmune diabetes in adults

A.A. Timakova, B.B. Saltykov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Recently, diabetes has become a medical and social problem due to its widespread ever-increasing incidence. The latent autoimmune diabetes in adults (LADA) accounts for up to 10% of all cases and stands high among the new identified forms of the disease. With the manifestation of LADA, which occurs, as a rule, before the age of 35 years, patients show clinical symptoms of type 2 diabetes in combination with autoantibody destruction of beta-cells of the pancreas, which is characteristic for type 1 diabetes. Genetic predisposition associated with histocompatibility antigens HLA DR4-DQ8, DR3-DQ2 and others, in combination with resolving factors contributes to autoimmune β -cell damage. Unlike type 1 diabetes, LADA is featured by constant blood circulation of antibodies against cytoplasmic structures of β -cells (most often to glutamatdecarboxylase – GAD), insulin and thyroperoxidase. The developing insulinitis is combined with intact and compensatory hypertrophied islets. Subsequently, atrophy and sclerosis of the Langerhans islets as well as stromal proliferation are identified in pancreatic tissue. The debute of LADA is diagnosed in the young age of the patient with normal body weight

(body mass index up to 25 kg/m²) by low blood level of insulin C-peptide and presence of anti- β -cell autoantibodies. The treatment of LADA (with early administration of insulin drugs even in clinically compensated patients) aims to maintain their own secretion of insulin. As a result, the functional load on β -cells is decreased and their autoimmune damage is diminished.

Keywords: LADA, etiology, risk factors, pathogenesis, morphology.

Corresponding author: Anna A. Timakova, E-mail: atimakova96@gmail.com, Boris B. Saltykov, E-mail: prof.saltykov@mma.ru

For citation: Timakova A.A., Saltykov B.B. Latent autoimmune diabetes mellitus of adults. Clin. exp. morphology. 2019;8(4):13–18. DOI:10.31088/CEM2019.8.4.13-18

Funding. The work was carried out within the framework of the state task of the First MSMU named after I.M. Sechenov of Ministry of Health of Russia (Sechenov University), complex scientific topic «Morphology and molecular mechanisms of major human diseases» (№ 01200110559).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 16.09.2019. **Received in the revised form** 05.11.2019. **Accepted** 19.11.2019.

В последние годы заболеваемость сахарным диабетом (СД) приобрела характер неинфекционной эпидемии. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 году общее число только зарегистрированных больных во всем мире достигло 422 млн, а если учитывать скрытые, невыявленные формы СД, то эту цифру необходимо увеличить в 2–3 раза [1, 2]. В Российской Федерации СД зарегистрирован у 4,5 млн пациентов, а в некоторых регионах их 5% от численности всего населения [3]. В настоящее время СД, приводящий к сокращению продолжительности жизни в среднем на 5–12%, наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими болезнями является наиболее частой причиной смерти и инвалидизации больных [1, 4]. Медико-социальная проблема СД обусловлена огромными, постоянно растущими материальными затратами на лечение, реабилитацию пациентов, пособиями в связи с утратой трудоспособности и более ранними пенсиями.

Попытка выяснить, почему у одних пациентов с СД 2-го типа потребность в инсулинотерапии наступает спустя десятилетия, а у других (с той же клинической картиной) через несколько лет или даже месяцев, привела к выделению в 1993 году особой формы заболевания – латентного аутоиммунного диабета взрослых (latent autoimmune diabetes in adults, LADA), на долю которого, по статистике разных стран, приходится от 1 до 10% всех больных СД [5–7]. Например, в Индии, это число составляет 6,5% [8]. В 1999 году P. Zimmet et al. дали следующее определение заболевания: «Аутоиммунный диабет, развивающийся у взрослых, может клинически не отличаться от СД 2-го типа и проявляться медленным ухудшением метаболического контроля с последующим развитием инсулинорезистентности» [9]. Как правило, LADA манифестирует в 30–35 лет, хотя в некоторых случаях заболевание дебютирует у 70-летних людей и даже у детей [4]. Первоначально характерны стабильное течение (в ряде случаев без медикаментозного лечения), относительная недостаточность инсулина, инсулинорезистентность, что обычно приводит к постановке диагноза СД 2-го

типа и неправильному ведению пациентов. Следует отметить, что довольно часто у близких родственников наблюдаются какие-либо аутоиммунные патологии (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, тиреодит Хашимото и т.д.) [6, 10].

Этиология болезни в настоящее время точно не изучена, но известны некоторые факторы риска развития данной патологии: женский пол, определенная наследственность [11], низкая масса тела при рождении и последующая полнота во взрослом возрасте, ожирение [12, 13], курение, усиливающее инсулинорезистентность [14, 15], избыточное употребление сладких и искусственно подслащенных напитков (соки, нектары, шипучие газированные напитки по типу колы и т.п.) [16], перенесенные вирусные инфекции, психоэмоциональный стресс [17, 18], низкая физическая активность и злоупотребление кофе [10, 19]. Данные факторы риска характерны для множества патологий, но в контексте LADA имеются свои особенности. Так, никотин, содержащийся в сигаретах, обладает противовоспалительным эффектом и уменьшает аутоиммунную деструкцию β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы по сравнению с пациентами, употребляющими снюс – «бездымный табак» [20]. Очевидно, что какие-то другие компоненты табачного дыма способствуют развитию и нарастанию инсулинорезистентности [15]. В ряде случаев у определенных лиц к развитию LADA приводит вирус Коксаки В, протеин P2-С капсида которого гомологичен пептиду 18 аминокислоты человеческой глутаматдекарбоксилазы (glutamatdecarboxylase, GAD). Возникает феномен антигенной мимикрии и аутоиммунной реакции на собственную GAD [21]. Как ни странно, умеренное употребление алкоголя снижает риск развития LADA и СД 2-го типа, но при этом избыточное потребление этанола не влияет на вероятность возникновения СД [22, 23].

LADA – генетически обусловленное заболевание. Существуют предрасполагающие и протективные генетические комбинации, специфичные и неспецифичные сочетания генов. Так, антигены системы гистосовме-

стимости HLA DR4-DQ8, DR3-DQ2 и DR9, а также сочетания DRB1-DQA1-DQB1, DRB1*0405-DQA1*03-DQB1*0401 и DRB1*0901-DQA1*03-DQB1*0303 способствуют развитию болезни, тогда как комбинации генов DR2-DQ6 являются протективными [3, 4]. Ген TCF7L2 (транскрипционный фактор 7, влияющий на процессы пролиферации, дифференцировки и активности β -клеток), характерный для LADA, встречается также при СД 2-го типа [4, 24]. Наличие в генотипе как протективных, так и высокорасполагающих комбинаций объясняет возраст возникновения LADA и степень агрессивности его течения [25]. Кроме того, предрасполагающими локусами являются полиморфный маркер гена 23HphINS, встречающийся одновременно при СД 1-го типа и при LADA, и полиморфный маркер R620W гена PTPN22, отвечающего за регуляцию передачи сигналов от рецепторов Т-лимфоцитов, но встречающийся реже [6]. Генетические факторы риска развития LADA доказывают, что по своей сути это гибридная, полуторная форма СД, то есть так называемый диабет 1,5 типа [2, 6, 19].

Аутоиммунная деструкция обусловлена снижением супрессии регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg), чья функциональная активность кодируется геном FoxP3 (fork head box protein 3), при интенсивной экспрессии которого велика супрессорная активность Т-лимфоцитов и, соответственно, ниже риск развития аутоиммунизации [25, 26]. Экспрессия самого FoxP3, в свою очередь, кодируется рядом транскрипционных факторов: STAT3, HDAC3, HDAC5, SIRT1, DNMT1 и DNMT3b. Чем выше их экспрессия, тем ниже экспрессия FoxP3 и выше риск развития аутоиммунного процесса [26, 27]. Известно, что для LADA, в отличие от СД 1-го типа, характерны волнообразные колебания указанного гена: на ранних стадиях заболевания уровень экспрессии гена снижается, но недостаток супрессорной функции компенсируется увеличенным количеством регуляторных Т-лимфоцитов, которое затем нормализуется, но снова изменяется уровень экспрессии FoxP3. Другая причина снижения иммунологической толерантности – нарушение элиминации аутореактивных клонов, в норме подвергающихся апоптозу посредством системы Fas-FasL. Т-лимфоциты, которые распознали аутоантигены, экспрессируют на своей поверхности молекулу CD95L (FasL) и далее элиминируются при взаимодействии с рецептором запрограммированной клеточной смерти CD95 (Fas) [2, 6]. К аутоиммунной реакции против β -клеток приводит также снижение метилирования гистона H3-лизина 9 в CD4+ Т-лимфоцитах, что связано с подавлением метилтрансферазы SUV39H2 и повышением регуляции деметилазы KDM4C. В крови больных происходит нарастание числа аутореактивных В-лимфоцитов и, соответственно, титра специфических антител [6, 28].

В сыворотке циркулируют антитела против одной или нескольких структур β -клеток, причем их титр не снижается с течением времени, как при СД 1-го типа.

Наиболее часто выявляют антитела к GAD (85–95% пациентов), фосфаттирозинфосфатазе (65–80% пациентов), цитоплазматическим антигенам (55–70% пациентов). Существенно реже отмечают антитела к инсулину, а также имеющих большое значение для его синтеза тиреопероксидазе, тирозинфосфатподобному протеину, белку – транспортеру цинка [2, 6].

Патогенез LADA представлен на схеме. Генетическая предрасположенность, различные разрешающие факторы обуславливают повреждение β -клеток островков поджелудочной железы, развитие инсулита. Происходит активация макрофагов, Т-лимфоцитов (прежде всего CD8, CD4), нарастает число естественных киллеров (NK-клетки). Наблюдается взаимодействие их с молекулами антигенов системы гистосовместимости, расположенных на поверхности β -клеток, формируются антигенпредставляющие клетки. Начинают возникать аутоантитела против β -клеток, происходит повреждение последних путем непосредственного контакта с макрофагами и Т-лимфоцитами или опосредованно – через свободные радикалы и цитокины (интерлейкины 1 β , 6, фактор некроза опухолей α , γ -интерферон). Интерлейкины активируют NO-синтазу, стимулируют синтез макрофагами оксида азота, обладающего цитотоксическим и цитостатическим действием, влияющим на структуру ДНК, способствуют провоспалительному эффекту простагландинов. Наблюдается активация Fas-рецепторов и Fas-лигандов, расположенных на клеточных мембранах и являющихся индукторами апоптоза [4, 29, 30]. Экспрессия Fas-рецепторов у пациентов с LADA существенно снижена, что приводит к замедлению элиминации активированных Т-лимфоцитов и, следовательно, стимулирует нарастание аутоиммунных процессов, тем более что при этом нарушается соотношение хелперов и супрессоров. Формируется относительная недостаточность инсулина, лежащая в основе клинической симптоматики LADA [2, 6].

Морфологическая картина LADA в значительной мере идентична таковой при СД 1-го типа. Первоначально развивается инсулит – воспаление островков Лангерганса, сопровождающееся деструкцией, апоптозом β -клеток, лимфогистиоцитарной инфильтрацией долек поджелудочной железы и стромы, переходящей на соседние участки [2, 23]. С течением времени островки подвергаются склерозу и атрофии с некоторым уменьшением макроскопических размеров поджелудочной железы [31]. Характерной микроскопической особенностью LADA (особенно в первое время) является выраженная мозаичность: соседство воспаленных островков с интактными или даже компенсаторно гипертрофированными [2, 29]. Такая гистологическая гетерогенность позволяет объяснить медленное (в отличие от классического аутоиммунного СД 1-го типа) начало и стабильное течение LADA.

Диагностика заболевания при клинике СД 2-го типа в дебюте основана на следующих критериях: 1) циркулирующие антитела к структурам β -клеток (прежде

всего к GAD), по титру которых также можно рассчитать прогноз потребности в инсулине; 2) индекс массы тела до 25 кг/м²; 3) низкая концентрация инсулина и С-пептида в крови. Отличить LADA от СД 2-го типа также помогут низкие уровни растворимого рецептора к фактору некроза опухолей α , интерлейкинов 1 β и 6, высокочувствительного С-реактивного белка; индекс инсулинорезистентности, равный 3,7 (при СД 1-го типа – 1,2, а при СД 2-го типа – 7,2) [21, 32].

Лечение LADA направлено на сохранение собственной секреции инсулина [6, 33]. Раннее назначение препаратов инсулина (даже при клинически компенсированном течении заболевания) снижает функциональную нагрузку на β -клетки, ослабляет их

аутоиммунное поражение, способствует сохранению клеточной структуры более длительное время. Применение пероральных глюкозолнижающих препаратов, стимулирующих синтез инсулина (например, сульфонилмочевины), традиционно назначаемых при лечении СД 2-го типа, строго противопоказано, так как истощает запасы эндогенного инсулина, увеличивает аутоиммунную деструкцию β -клеток поджелудочной железы и способствует быстрому прогрессированию LADA. При этом в течение 1–2 лет формируется не относительная, а абсолютная инсулиновая недостаточность [4, 34].

Таким образом, LADA обладает рядом принципиальных отличий от других вариантов СД, поэтому

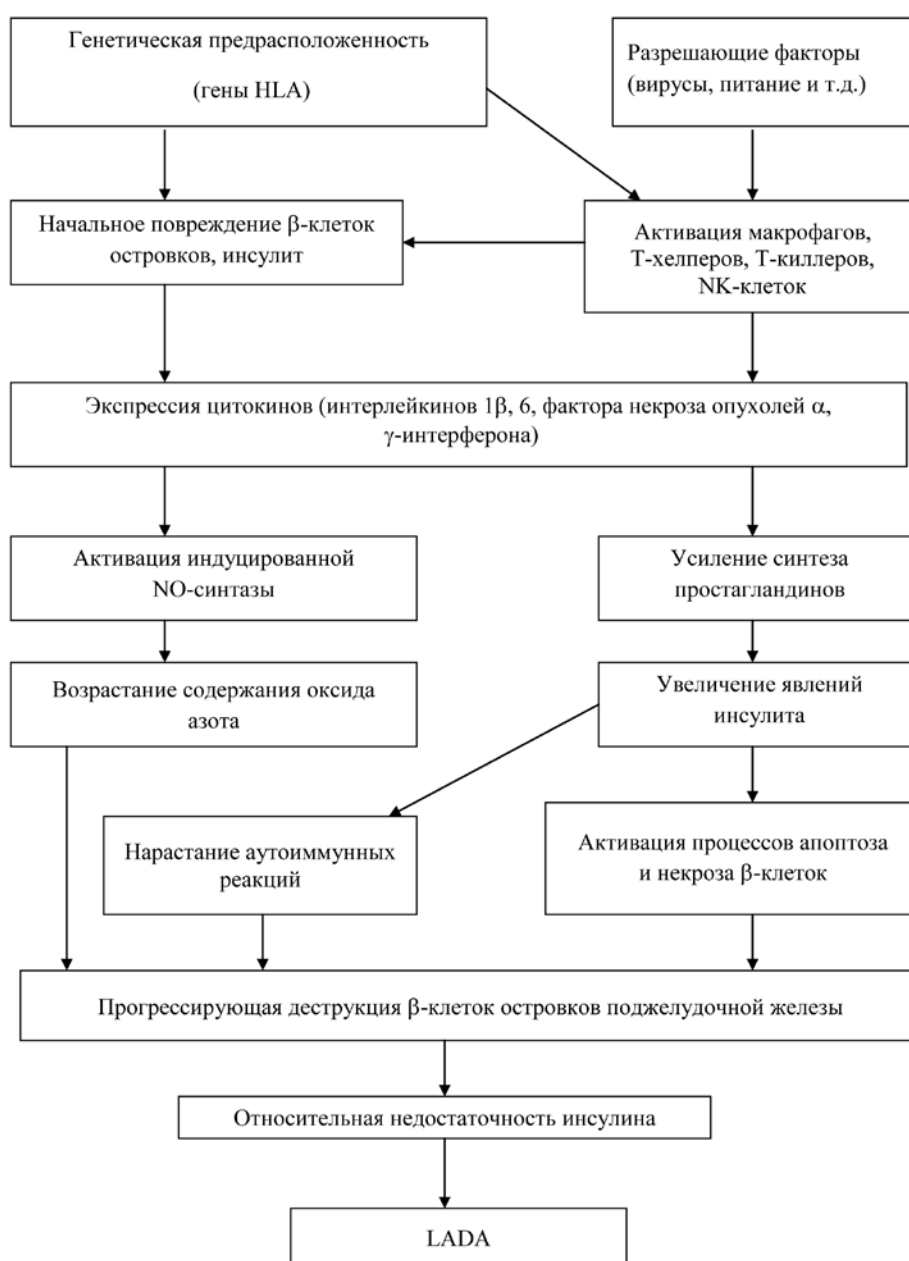


Схема. Патогенез латентного аутоиммунного диабета взрослых
 Scheme. Pathogenesis of the Latent autoimmune diabetes mellitus in adults

каждый пациент в возрасте 25–40 лет с предварительным диагнозом «сахарный диабет 2-го типа» нуждается в дополнительном обследовании и последующем специфическом лечении.

Литература/References

1. *Аметов А.С.* Сахарный диабет 2-го типа: Проблемы и решения. Т. 9. 3-е изд. Москва: Геотар-медиа, 2018, 320 с. ISBN 978-5-9704-46-38-6.
Ametov AS. Sakharnyy diabet 2 tipa: Problemy i resheniya. Vol. 9. 3rd ed. Moscow: Geotar-media. 2018, 320 p. (In Russ.).
2. Пауков В.С. (ред.). Клиническая патология: Руководство для врачей. Москва: Литтерра, 2018, 768 с. ISBN 978-5-4235-0261-4.
Paikov VS (ed.). *Klinicheskaya patologiya: Rukovodstvo dlya vrachev.* Moscow: Litterra, 2018, 768 p (In Russ.).
3. Анциферов М.Б. (ред.). Современные аспекты фармакотерапии эндокринных заболеваний. Москва: Бионика Медиа, 2018, 208 с. ISBN 978-5-906444-03-5.
Antsiferov MB (ed.). *Sovremennyye aspekty farmakoterapii endokrinnyykh zabolevaniy.* Moscow: Bionika Media, 2018, 208 p. (In Russ.).
4. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Кураева Т.Л., Титович Е.В., Никонова Т.В.* Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):132–138.
Dedov II, Shestakova MV, Kuraeva TL, Titovich EV, Nikonova TV. Nozological Heterogeneity, Molecular Genetics and Immunology of Autoimmune Diabetes Mellitus. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2015;70(2):132–138 (In Russ.). DOI:10.15690/vramn.v70i2/1305.
5. *Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски Е.С., Ларсен П.Р.* Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена (пер. с англ.). Москва: Рид Элсивер, 2010. 448 с. ISBN 978-5-91713-030-9.
Kronenberg GM, Melmed Sh, Polonski ES., Larsen PR. Sakharnyy diabet i narusheniya uglevodnogo obmena (translated from English). Moscow: Rid Elsevier. 2010. 448 p. (In Russ.).
6. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* (ред.). Сахарный диабет: многообразие клинических форм. Москва: Медицинское информационное агентство, 2016, 224 с. ISBN 978-5-9986-0250-4.
Dedov II, Shestakova MV (eds.). *Diabetes mellitus: a variety of clinical forms.* Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2016, 224 p. (In Russ.).
7. *Luo S, Lin J, Xie Z, Xiang Y, Zheng P, Huang G et al.* HLA Genetic Discrepancy Between Latent Autoimmune Diabetes in Adults and Type 1 Diabetes: LADA China Study No. 6. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism.* 2016;101(4):1693–700. DOI:10.1210/jc.2015-3771.
8. *Kumar A, De Leiva A.* Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): the prevalent form of adult-onset autoimmune diabetes in a region of India. *Journal of Endocrinology and Diabetes.* 2017;4(3):1–6. DOI:10.15226/2374680/4/3/00180.
9. *Zimmet P, Turner R, McCarty D, Rowley M, Mackay I.* Type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22 Suppl 2:B59-64.
10. *Carlsson S.* Environmental (lifestyle) risk factors for LADA. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(3):178–87. DOI:10.2174/1573399814666180716150253.
11. *Hjort R, Alfredsson L, Andersson T, Carlsson PO, Grill V, Groop L et al.* Family history of type 1 and type 2 diabetes and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes & Metabolism.* 2017;43(6):536–42. DOI:10.1016/j.diabet.2017.05.010.
12. *Hjort R, Alfredsson L, Carlsson PO, Groop L, Martinell M, Storm P et al.* Low birthweight is associated with an increased risk of LADA and type 2 diabetes: results from a Swedish case-control study. *Diabetologia.* 2015;58(11):2525–32. DOI:10.1007/s00125-015-3711-8.
13. *Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M et al.* Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT study. *Diabetologia.* 2018;61(6):1333–43. DOI:10.1007/s00125-018-4596-0.
14. *Rasouli B, Grill V, Midthjell K, Ahlbom A, Andersson T, Carlsson S.* Smoking is Associated With Reduced Risk of Autoimmune Diabetes in Adults Contrasting With Increased Risk in Overweight Men With Type 2 Diabetes: A 22-year follow-up of the HUNT study. *Diabetes Care.* 2012;36(3):604–10. DOI:10.2337/dc12-0913.
15. *Rasouli B, Andersson T, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M et al.* Smoking and the Risk of LADA: Results From a Swedish Population-Based Case-Control Study. *Diabetes Care.* 2016;39(5):794–800. DOI:10.2337/dc15-2348.
16. *Löfvenborg JE, Andersson T, Carlsson PO, Dorkhan M, Groop L, Martinell M et al.* Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology.* 2016;175(6):605–14. DOI:10.1530/EJE-16-0376.
17. *Chen YL, Qiao YC, Song XN, Ling W, Zhao HL, Zhang XX.* Emotional exhaustion-induced latent autoimmune diabetes in adults in a young lady. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(20):e6915. DOI:10.1097/MD.00000000000006915.
18. *Rasouli B, Andersson T, Carlsson PO, Hjort R, Löfvenborg JE, Martinell M et al.* Serious life events and the risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine.* 2017;34(9):1259–63. DOI:10.1111/dme.13410.
19. *Rasouli B, Ahlqvist E, Alfredsson L, Andersson T, Carlsson PO, Groop L et al.* Coffee consumption, genetic susceptibility and risk of latent autoimmune diabetes in adults: A population-based case-control study. *Diabetes & Metabolism.* 2018;44(4):354–60. DOI:10.1016/j.diabet.2018.05.002.
20. *Rasouli B, Andersson T, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M et al.* Use of Swedish smokeless tobacco (snus) and the risk of Type 2 diabetes and latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA). *Diabetic Medicine.* 2016;34(4):514–21. DOI:10.1111/dme.13179.
21. *Hakethal V.* LADA: Time to update diabetes classification? *Diabetes.* January 5, 2017. Accessed August 31, 2018. Available from: <https://www.endocrinologynetwork.com/diabetes/lada-time-update-diabetes-classification>.
22. *Rasouli B, Andersson T, Carlsson PO, Dorkhan M, Grill V, Groop L et al.* Alcohol and the risk for latent autoimmune diabetes in adults: results based on Swedish ESTRID study. *European*

- Journal of Endocrinology. 2014;171(5):535–43. DOI:10.1530/EJE-14-0403.
23. *Rasouli B.* Alcohol, tobacco and the risk of LADA-latent autoimmune diabetes in adults. Thesis for Doctoral Degree (Ph.D.) Stockholm: Karolinska Institutet; 2016, 68 p.
 24. *Zhang N, Huang W, Dong F, Liu Y, Zhang B, Jing L et al.* Insulin gene VNTR polymorphisms –2221MspI and –23HphI are associated with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: a meta-analysis. *Acta Diabetologica.* 2015;52(6):1143–55. DOI:10.1007/s00592-015-0805-1.
 25. *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.
Silko YuV, Nikonova TV, Ivanova ON, Stepanova SM, Shestakova MV, Dedov II. Association of polymorphism rs7903146 gene TCF7L2 with low concentrations of autoantibodies in latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Diabetes mellitus.* 2016;19(3):199–203 (In Russ.). DOI:10.14341/DM2003418-21.
 26. *Hou C, Zhong Y, Wang Z, Ming Z, Huang G, Ouyang L et al.* STAT3-mediated epigenetic silencing of FOXP3 in LADA T-cells is regulated through HDAC5 and DNMT1. *Clinical Immunology.* 2018;191:116–25. DOI:10.1016/j.clim.2017.12.001.
 27. *Pes GM, Delitala AP, Errigo A, Delitala G, Dore MP.* Clustering of immunological, metabolic and genetic features in latent autoimmune diabetes in adults: evidence from principal component analysis. *Intern Emergency Medicine.* 2016;11(4):561–7. DOI:10/1007/s11739-015-1352-z.
 28. *Deng C, Xiang Y, Tan T, Ren Z, Cao C, Huang G et al.* Altered peripheral B-lymphocyte subsets in type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care.* 2016;39(3):434–40. DOI:10.2337/dc15-1765.
 29. *Пекарева Е.В., Никонова Т.В., Горельщикова В.А., Прокофьев С.А., Зверева Я.С., Степанова С.М., Смирнова О.М.* Маркеры апоптоза у больных сахарным диабетом 1-го типа в дебюте заболевания. *Сахарный диабет.* 2009;4:86–89.
Pekareva EV, Nikonova TV, Gorelysheva VA, Prokofyev SA, Zvereva YaS, Stepanova SM, Smirnova OM. Markers of apoptosis in patients with type 1 diabetes mellitus at the onset of the disease. *Diabetes Mellitus.* 2009;4:86–89 (In Russ.).
 30. *Yau M, Maclaren NK, Sperling M.* Etiology and pathogenesis of diabetes mellitus in children and adolescents. *Endotext.* February 13, 2018. Accessed August 31, 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498653/>.
 31. *Lu J, Hou X, Pang C, Zhang L, Hu C, Zhao J et al.* Pancreatic volume is reduced in patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* 2016;32(8):858–66. DOI:<https://doi.org/10.1002/dmrr.2806>.
 32. *Castelblanco E, Hernández M, Castelblanco A, Gratacòs M, Esquerda A, Molló Á et al.* Low-grade inflammatory marker profile may help to differentiate patients with LADA, classic adult-onset type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(4):862–8. DOI:10.2337/dc17-1662.
 33. *Towns R, Pietropaolo M.* GAD65 autoantibodies and its role as biomarker of Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Drugs Future.* 2011;36(11):847. DOI: 10.1358/dof.2011.036.11.1710754.
 34. *Силко Ю.В., Никонова Т.В., Шестакова М.В.* Латентный аутоиммунный диабет взрослых: роль инкретинов в патогенезе, возможность комбинированной терапии агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и инсулином. *Ожирение и метаболизм.* 2016;13(2):3–6.
Silko YuV, Nikonova TV, Shestakova MV. Latent autoimmune diabetes of adults: the role of incretins in the pathogenesis and glucagon-like peptide-1 for treatment. *Obesity and metabolism.* 2016;13(2):3–6 (In Russ.). DOI: 10.14341/OMET201623-6.

Информация об авторах

Тимакова Анна Алексеевна – студентка Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Салтыков Борис Борисович – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет).

Author information

Anna A. Timakova – Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0003-0269-4969>

Boris B. Saltykov – Dr. Sci. (Med.), Professor, A.M. Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0002-1154-9483>