



Основные принципы дифференциальной диагностики типов сахарного диабета у лиц молодого возраста

А.К. Овсянникова¹ ✉, Р.Б. Галенок^{1, 2}, О.Д. Рымар¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: изучить особенности течения разных типов сахарного диабета (СД) у лиц молодого возраста.

Основные положения. У лиц с дебютом СД в молодом возрасте сложно верифицировать корректный тип СД, поэтому необходимо знать особенности дебюта и течения каждого типа. При СД 1 типа определяется тяжелая дисфункция β-клеток поджелудочной железы. Медленно развивающийся иммуноопосредованный СД диагностируется при наличии антител к глутаматдекарбоксилазе: к β-клеткам, тирозинфосфатазе, инсулину, транспортеру цинка 8, но без необходимости лечения инсулином в течение 1 года после постановки диагноза. Для СД 2 типа характерны нормальный или повышенный уровень С-пептида, отсутствие антител, наличие признаков метаболического синдрома. У лиц молодого возраста может верифицироваться СД с аутосомно-доминантным наследованием, обусловленный патогенными мутациями в ассоциированных генах, — MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).

Заключение. Анализ данных литературы показывает необходимость тщательной дифференциальной диагностики типа СД при обнаружении гипергликемии у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: медленно развивающийся иммуноопосредованный сахарный диабет, MODY, сахарный диабет, пациенты молодого возраста.

Для цитирования: Овсянникова А.К., Галенок Р.Б., Рымар О.Д. Основные принципы дифференциальной диагностики типов сахарного диабета у лиц молодого возраста. Доктор.Ру. 2023;22(4):24–28. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-24-28



Key Principles of Differential Diagnosis of Diabetes Mellitus Types in Young Patients

A.K. Ovsyannikova¹ ✉, R.B. Galenok^{1, 2}, O.D. Rymar¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089

² Novosibirsk State Medical University; 52 Krasny Ave, Novosibirsk, Russian Federation 630091

ABSTRACT

Aim: To study peculiarities of various types of diabetes mellitus (DM) in young patients.

Key points. In patients with DM onset in young age, it is challenging to correctly identify the DM type, therefore, it is essential to know the peculiarities of the onset and progression of each type. DM1 patients present with severe pancreatic β-cell dysfunction. Slow immune-mediated DM is diagnosed in the presence of glutamic acid decarboxylase antibodies, but without any need to use insulin for 1 year after the diagnosis. DM2 is characterised with normal or elevated C-peptide levels, absence of antibodies, and presence of some signs of metabolic syndrome. In young patients, DM with autosomal dominant inheritance can be verified, which is caused by pathogenic mutations in associated genes — MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).

Conclusion. A review of literature demonstrates the need in thorough differential diagnosis of a DM type if young patients present with hyperglycaemia.

Keywords: slow immune-mediated diabetes mellitus, MODY, diabetes mellitus, young patients.

For citation: Ovsyannikova A.K., Galenok R.B., Rymar O.D. Key principles of differential diagnosis of diabetes mellitus types in young patients. Doctor.Ru. 2023;22(4):24–28. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-24-28

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических заболеваний, проявляющихся хронической гипергликемией, возникающей в результате инсулинорезистентности (ИР) или относительной инсулиновой недостаточности [1]. Учитывая появление новых аспектов патогенеза нарушений углеводного обмена и сопоставление их с клиническими прояв-

лениями, некоторыми авторами предложена новая классификация СД, основанная на кластерах ряда признаков. Такое ранжирование предусматривает возможность раннего назначения патогенетического лечения и прогнозирование развития хронических осложнений СД [2].

Впервые новые принципы классификации СД были предложены Э. Альквист и соавт. в 2018 г. Авторы проанализиро-

✉ Овсянникова Алла Константиновна / Ovsyannikova, A.K. — E-mail: aknikolaeva@bk.ru

вали клинические данные более 10 000 больных СД старше 18 лет из скандинавских стран. На основании ведущих признаков, а именно возраста пациента на момент манифестации заболевания, индекса массы тела (ИМТ), наличия антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), индекса ИР (НОМА2-IR) и базальной секреции β -клеток (НОМА2-P) были предложены пять различных групп (кластеров) СД:

1. Тяжелый аутоиммунный диабет (severe autoimmune diabetes, SAID).
2. Тяжелый инсулин-дефицитный диабет (severe insulin-deficient diabetes, SIDD).
3. Тяжелый инсулинрезистентный диабет (severe insulin-resistant diabetes, SIRD).
4. Умеренный диабет, связанный с ожирением (mild obesity-related diabetes, MOD).
5. Умеренный возрастной диабет (mild age-related diabetes, MARD).

Первый кластер составляют больные молодого возраста со сниженным ИМТ, плохим гликемическим контролем, у которых определяются повышенный титр антител к GAD, высокий уровень HbA1C и выраженное снижение индекса НОМА2-P. В классификации ВОЗ 1999 г. SAID соответствует СД 1 типа (СД1). Кластер SIDD значительно схож с SAID по набору признаков. Единственное отличие — отсутствие у принадлежавших к кластеру SIDD антител к GAD. Для пациентов с SAID и SIDD характерно развитие осложнений СД: кетоацидоза и диабетической ретинопатии. В кластер SIRD входят люди с высокими ИМТ и индексом НОМА2-IR. У этих больных СД часто снижена скорость клубочковой фильтрации и высок риск развития микроальбуминурии и хронической болезни почек. Для пациентов с SIRD также характерна более высокая частота развития неалкогольной жировой болезни печени. К кластеру MOD исследователи отнесли лиц с высоким ИМТ, умеренным повышением индекса НОМА2-IR и незначительным снижением индекса НОМА2-P. В кластер MARD попали пожилые пациенты со стабильным течением СД и нормальным индексом НОМА2-IR [2]. Данная классификация не учитывает моногенные формы СД, которые часто диагностируются в молодом возрасте.

У пациентов молодого возраста проведение дифференциальной диагностики типа СД в дебюте заболевания затруднено, поэтому необходимо представлять особенности манифестации каждого типа диабета [3]. Наиболее распространенными формами СД среди лиц молодого возраста (дебют до 45 лет) являются СД 1 и СД 2 типов (СД2). СД1 характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина, поэтому единственным видом терапии СД1 является заместительная инсулинотерапия. СД2 — это многофакторное заболевание. К основным звеньям его патогенеза относят развитие ИР, дисфункцию α - и β -клеток поджелудочной железы, нарушение инкретинного ответа, парадоксальную реабсорбцию глюкозы в почках и др. Лечение СД2 осуществляется преимущественно пероральными сахароснижающими препаратами, действие которых основано на коррекции основных звеньев патогенеза данного заболевания [3, 4].

Цель обзора — изучить особенности течения разных типов СД у лиц молодого возраста.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Клинические симптомы СД2 с дебютом в молодом возрасте различны. По данным литературы, в Новосибирске в 59% случаев течение заболевания проходило бессимптом-

но [4]. Классические симптомы гипергликемии: полидипсия, полиурия, снижение остроты зрения, онемение и судороги в ногах — диагностируются в 20% случаев. В 25% случаев проявлением СД2 у молодых является кетоацидоз. У данных пациентов могут наблюдаться нарушение роста, ночной энурез, в некоторых случаях потеря веса [5]. Показано более выраженное нарушение липидного профиля среди пациентов с СД2 с ранним началом, чем у пациентов с поздним началом [6]. У пациентов в возрасте 18–45 лет иногда определяется полиморбидность, среди которой наиболее часто диагностируются артериальная гипертензия, заболевания печени и почек [7]. СД2 с дебютом в молодом возрасте имеет высокие риски развития осложнений, которые быстро прогрессируют [8]. Абсолютный риск сердечно-сосудистых осложнений у молодых пациентов с СД2 будет ниже, чем у пациентов среднего и пожилого возраста, но в дальнейшем из-за более длительной гипергликемии осложнения могут привести к раннему летальному исходу. Таким образом, пациент с дебютом СД2 в 25 лет будет иметь абсолютный риск осложнений ниже, чем пациент с дебютом СД2 в 55 лет, но к моменту, когда им исполнится 65 лет, ситуация изменится: абсолютный и относительный риск осложнений будет выше у того пациента, у которого СД2 диагностировали в молодом возрасте.

Манифестация СД1 в 80% случаев сопровождается кетоацидозом [9]. У большинства пациентов с СД1 достижение целевых значений HbA1c является сложной задачей, лишь треть лиц с этим типом СД в молодом возрасте имеют уровень HbA1c менее 8%, а подавляющее большинство пациентов находятся в состоянии хронической декомпенсации заболевания [10]. Поэтому перед врачами стоит задача коррекции уровня глюкозы в крови при помощи интенсивной инсулинотерапии.

Кроме СД1 и СД2 в молодом возрасте могут быть верифицированы более редкие формы: медленно развивающийся иммуноопосредованный СД (Latent Autoimmune Diabetes mellitus in Adults, LADA), диабет взрослого типа у молодых (Maturity-Onset Diabetes of the Young, MODY) и др. Врачу не всегда удается безошибочно определить тип СД на основании клинических признаков. В этих случаях следует рассмотреть возможность использования гормональных, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования. Верификация корректного типа диабета при диагностировании СД у лиц молодого возраста необходима для определения тактики ведения данного заболевания [11].

MODY наследуется по аутосомно-доминантному типу и, по оценкам, составляет 1–2% случаев диабета. К развитию MODY приводят патогенные мутации в генах, кодирующих факторы транскрипции HNF1A, HNF4A и HNF1B, а также гликолитический фермент глюкокиназу (GCK). Гипергликемия при MODY диагностируется чаще на 2–4-м десятилетии жизни и не соответствует клиническим особенностям ни СД1, ни СД2. У пациентов с MODY отсутствует абсолютная потребность в инсулине, не характерен кетоз, в отличие от СД1. При MODY очень редко определяются избыточный вес, ожирение и признаки ИР, поэтому течение СД этого типа отличается от СД2. Часто СД диагностируется, по крайней мере, в двух поколениях, хотя это не абсолютный признак MODY.

Верификация патогенной мутации в генах, ассоциированных с MODY, является критерием для постановки диагноза [12]. HNF1A-MODY и HNF4A-MODY имеют очень похожие клинические признаки и приводят к прогрессирующей дисфункции β -клеток. Пациенты с HNF1A-MODY имеют сниженный почечный порог глюкозы, что приводит к глюкозурии, часто до верификации диагноза СД. При HNF4A-MODY часто определяется

гиперинсулинемия внутриутробно с макросомией плода при рождении (> 4 кг) и транзиторная неонатальная гипогликемия. Гипогликемия при низких начальных дозах производных сульфонилмочевины (ПСМ) указывает на высокую вероятность HNF1A/4A-MODY [11]. Мутации в гене GSK вызывают снижение порога глюкозы для секреции инсулина, что приводит к невысокой гипергликемии без значительного постпрандиального повышения уровня глюкозы. Гипергликемия при GSK-MODY присутствует на протяжении всей жизни, но обычно протекает бессимптомно и выявляется при случайном измерении уровня глюкозы в крови (например, во время беременности). Наличие у пациента других клинических признаков в сочетании с диабетом должно рассматриваться как показание к проведению молекулярно-генетического исследования. Например, мутации в гене HNF1B связаны с почечными кистами и мочеполовыми аномалиями [12].

Правильная верификация типа СД у молодых пациентов позволяет назначить патогенетическую терапию [13]. Небольшая доза ПСМ является рекомендуемой терапией первой линии при HNF1A-/HNF4A-MODY. Типичная начальная доза составляет 30 мг гликлазида или 1,75 мг глибенкламида 1 раз в день. Большинство пациентов при этом лечении достигают целевых значений гликемии, а HbA1c остается в целевом диапазоне в течение многих лет [14]. Препараты, которые с осторожностью назначают при HNF1A-MODY, относятся к классу ингибиторов котранспортера натрия/глюкозы 2 (SGLT2), поскольку дефицит HNF1A уже снижает экспрессию SGLT2. Пациенты с HNF1B-MODY не чувствительны к ПСМ и обычно нуждаются в инсулине раньше, чем другие подтипы MODY. Антигипергликемическая терапия при GSK-MODY не рекомендуется, и лечение, которое было начато ранее, может быть прекращено, а уровень HbA1c не меняется при отмене антигипергликемических препаратов [15]. При любом типе MODY родственникам с диабетом следует предложить генетическое исследование на мутацию, определенную у пробанда, поскольку они могут иметь бессимптомную гипергликемию [16].

LADA — это аутоиммунный диабет, который начинается после 35 лет и не требует назначения инсулина для гликемического контроля по крайней мере в течение первых 6 мес после постановки диагноза. Он имеет общие генетические, иммунологические и метаболические особенности с СД1 и СД2 [16]. LADA — это по определению болезнь взрослых.

Общество иммунологии диабета определило три критерия для диагностики LADA:

- возраст старше 35 лет;
- положительные аутоантитела к островковым β-клеткам;

- отсутствие абсолютной потребности в инсулине в течение по крайней мере первых 6 мес после постановки диагноза.

LADA иммунологически подобен СД1, поскольку присутствуют антитела к островковым β-клеткам, хотя и в более низких титрах, а разрушение β-клеток поджелудочной железы прогрессирует гораздо медленнее по сравнению с классическим СД1 [17]. У большинства этих пациентов наблюдается гипергликемия, уровень которой ниже, чем при СД1, часто LADA не диагностируется и лечится как СД2 [18]. Только позже становится понятно, что уровень глюкозы у пациентов с этим типом СД плохо контролируется пероральными сахароснижающими препаратами, особенно ПСМ, что в конечном итоге требует назначения инсулинотерапии [19]. Основные характеристики СД различных типов у лиц молодого возраста представлены в табл.

LADA представляет собой гетерогенное заболевание, при котором у одних пациентов выявляются высокие титры антител, низкий ИМТ, и они быстрее переходят на инсулинотерапию, а у других пациентов с низкими титрами антител, признаками ИР (высокий ИМТ) позже появляется потребность в инсулинотерапии [20]. В развитии LADA имеют значение и генетические факторы. Как и при СД1, риск развития LADA наиболее высок у носителей определенных гаплотипов HLA. Гены HLA кодируют основные антигены гистосовместимости, которые выполняют важные иммунорегуляторные функции, поэтому не удивительно, что LADA вызывается нарушением регуляции иммунитета. Однако факторы, провоцирующие аутоиммунитет, не установлены. Оценка ИР с помощью HOMA-IR показала, что у пациентов с LADA ИР сходна с таковой при СД2 даже после коррекции ИМТ [21]. Таким образом, патофизиология этого типа СД включает как аутоиммунные, так и метаболические нарушения при ИР.

У пациентов с LADA остаточный уровень С-пептида обычно выше, чем при СД1, но ниже, чем при СД2 [22]. Уровни С-пептида при этом типе СД обратно пропорциональны титру антител к GAD. После постановки диагноза LADA назначаются немедикаментозные методы лечения, включая диету с подсчетом углеводов и калорий, физические упражнения, и проводится профилактика осложнений. Поскольку LADA является гетерогенным состоянием, фармакологическое лечение должно быть персонализировано для достижения максимального терапевтического эффекта. Терапия, которая сохранит функцию β-клеток, является приоритетной [23]. ПСМ — не оптимальный выбор при LADA. Эти препараты вызывают истощение β-клеток, о чем свидетельствует падение уровня С-пептида,

Таблица / Table

Характеристики различных типов СД у лиц молодого возраста
Characteristics of DM types in young patients

Характеристика	СД1	СД2	GSK-MODY	HNF1A-MODY, HNF4A-MODY	LADA
Возраст при диагностике, лет	10–30	> 25	С рождения	10–45	> 35
Антитела к β-клеткам	> 90%	Редко	Нет	Нет	100%
Наследственность	10%	Часто	Не всегда диагностируется	60–90%	Редко
Уровень С-пептида	Очень низкий	Высокий	Нормальный	Нормальный или незначительно снижен	Прогрессивное снижение
Проявления ИР	Нет	Есть	Нет	Нет	Нет

более ранняя потребность в инсулинотерапии. Хотя метформин может изначально помочь в контроле гликемии у пациентов с LADA с высоким ИМТ, он сам по себе не может сохранить функцию β -клеток или замедлить их разрушение. Тиазолидиноны оказывают противовоспалительное действие на β -клетки и могут продлевать их выживание, а также могут быть полезны при использовании на ранней стадии LADA. Их можно комбинировать с инсулином. Розиглитазон — единственный препарат, изучаемый при данном типе СД [24]. Необходимы более длительные исследования других препаратов этого класса, таких как пиоглитазон.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП4) показали многообещающие результаты в отдельности или в сочетании с инсулином в сохранении функции β -клеток при LADA [25]. ДПП4 влияют на метаболический контроль, увеличивая уровни глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП1) и других пептидов. Их основное действие заключается в повышении уровня ГПП1, подавлении глюкагона и увеличении секреции инсулина после нагрузки глюкозой путем активации рецепторов ДПП4 в желудочно-кишечном тракте и головном мозге. Рецепторы ДПП4 также идентифицированы на поверхности Т-лимфоцитов, где они могут влиять на иммунную регуляцию. Это последнее действие может иметь важное значение для замедления разрушения β -клеток иммунной системой при LADA [26, 27]. До сих пор эти исследования с ингибиторами ДПП4 были либо недостаточными, либо непродолжительными. Эта категория препаратов имеет потенциальную

ценность, и необходимы дополнительные исследования, прежде чем рутинно рекомендовать их для пациентов с LADA.

Таким образом, СД представляет собой гетерогенную группу различных патологий, характеризующихся этиологическими, патогенетическими и клиническими особенностями. В связи с этим не существует универсальных советов по ведению пациентов с СД. Начальные исследования при выявлении гипергликемии у пациентов молодого возраста должны включать определение глюкозы, HbA1c, C-пептида и антител к β -клеткам, GAD, тирозинфосфатазе, инсулину, транспортеру цинка 8. Если уровень глюкозы > 15 ммоль/л, следует проверить уровень кетонов, при MODY они обычно отсутствуют [28, 29]. Определение уровня C-пептида является необходимым исследованием, поскольку показывает эндогенную секрецию инсулина, которая резко снижается при СД1 через 1–3 года после постановки диагноза [30, 31]. При MODY C-пептид остается в пределах нормы, а антитела отрицательные. Незначительная гипергликемия натощак и HbA1c < 7,0% указывают на GSK-MODY.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обнаружении гипергликемии у лиц молодого возраста необходима тщательная дифференциальная диагностика типа СД. При выявлении у пациента нетипичных клинических и лабораторных проявлений заболевания целесообразно проанализировать возможность наличия у него неклассических форм диабета.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Овсянникова А.К. — формирование концепции статьи, обзор публикаций по теме статьи; Галенок Р.Б. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Рымар О.Д. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ovsyannikova, A.K. — concept of the article; thematic publications review. R. B. Galenok — thematic publications review; manuscript preparation. Ryamar, O.D. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья написана при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — докторов наук MD-3017.2022.3.

An article written with the support of a grant from the President of the Russian Federation for state support of young high scientists — Doctors of Sciences MD-3017.2022.3.

Об авторах / About the authors

Овсянникова Алла Константиновна / Ovsyannikova, A.K. — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7431-5997. <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>. E-mail: aknikolaeva@bk.ru

Галенок Регина Борисовна / Galenok, R.B. — младший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; студентка 6 курса ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. 630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 7835-4511. <https://orcid.org/0000-0001-7699-3211>. E-mail: rgalenok@gmail.com


Рымар Оксана Дмитриевна / Ryamar, O.D. — д. м. н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>. E-mail: orymar23@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. Сахарный диабет. 2021;24(15):1–148. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. Standards of specialized diabetes care.

Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. Diabetes mellitus. 2021;24(S1):1–148. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12802

2. Куденцова Л.А., Давыдов Д.В., Чернавский С.В., Стремоухов А.А. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему. Лечащий врач. 2022;(5-6):84–90. Kudentsova L.A., Davydov D.V., Chernavsky S.V., Stremoukhov A.A. Classification of diabetes: a new view

- on the problem. *Lechaschi Vrach.* 2022;(5-6):84–90. (in Russian). DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.015
3. Eizirik D.L., Pasquali L., Snop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16:349–362. DOI: 10.1038/s41574-020-0355-7
 4. Овсянникова А.К., Зубарева Д.Ю. Особенности течения сахарного диабета 2-го типа у лиц молодого возраста. *Медицинский совет.* 2022;16(10):57–61. Ovsyannikova A. K., Zubareva D. Y. Features of the course of type 2 diabetes in young persons. *Medical council.* 2022;16(10):57–61. (in Russian). DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-10-57-61
 5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет.* 2020;23(25):4–102. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Type 2 diabetes mellitus in adults. *Diabetes mellitus.* 2020;23(25):4–102. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12507
 6. Кононенко И.В., Шестакова М.В., Елфимова А.Р. и др. Этнические различия факторов риска и распространенности сахарного диабета 2 типа у взрослого населения Российской Федерации. *Сахарный диабет.* 2022;25(5):418–438. Kononenko I.V., Shestakova M.V., Elfimova A.R. et al. Ethnic differences in risk factors and prevalence of type 2 diabetes in the adult population of the Russian Federation. *Diabetes mellitus.* 2022;25(5):418–438. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12935
 7. Жаббаров О.О., Умарова З.Ф., Турсунова Л.Д. и др. Ассоциация полиморфных маркеров *Leu28pro* гена *Arpe* и *Pro12ala* гена *Pparg2* при диабетической нефропатии у больных СД 2 типа. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science.* 2023;4(1):146–152. Zhabbarov O.O., Umarova Z.F., Tursunova L.D. et al. Association of polymorphic markers *Leu28pro* of the *Arpe* gene and *Pro12ala* of the *Pparg2* gene in diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science.* 2023;4(1):146–152. (in Russian). DOI: 10.17605/OSF.IO/G2Z5J
 8. Никонова Т.В. Сахарный диабет 1-го типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуногенетические и гормонально-метаболические аспекты. *Международный эндокринологический журнал.* 2011;(7):24–32. Nikonova T.V. Type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults (LADA): clinical, immunogenetic and hormonal-metabolic aspects. *International Journal of Endocrinology.* 2011;(7):24–32. (in Russian).
 9. Aycan Z., Berberoglu M., Adiyaman P. et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in children (LADC) with autoimmune thyroiditis and Celiac disease. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018;17(11):1565–1569. DOI: 10.1515/jpem.2004.17.11.1565
 10. Поздняк А.О. Латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): вопросы и перспективы лечения. *Медицинский альманах.* 2019;(3): 8–9. Pozdnyak A.O. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): issues and prospects for treatment. *Medical almanach.* 2019;(3):8–9. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-112-117
 11. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение. *Доктор.Ру.* 2017;(13–14):44–51. Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. Type 2 diabetes mellitus: is it easy to diagnose and how to choose a treatment. *Doctor.Ru.* 2017;(13–14):44–51. (in Russian).
 12. Tosur M., Philipson L.H. Precision diabetes: lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J. Diabetes Invest.* 2022;13(9):1465–1471. DOI: 10.1111/jdi.13860
 13. Jung M.K., Kwak J.E., Shin E.C. IL-17A-producing *Foxp3+* regulatory T cells and human diseases. *Immune Netw.* 2019;17(5):276–286. DOI: 10.4110/in.2017.17.5.276.
 14. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А. и др. Диагностика и лечение моногенных форм сахарного диабета: в фокусе MODY-диабет. *Архив внутренней медицины.* 2022;12(6):430–437. Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Z.A. et al. Diagnosis and treatment of monogenic forms of diabetes mellitus: MODY-diabetes in focus. *Archive of Internal Medicine.* 2022;12(6):430–437. (in Russian). DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-430-437
 15. Овсянникова А.К., Шахтшнейдер Е.В., Ивановчук Д.Е., Рымар О.Д. Определение значимых факторов для проведения дифференциальной диагностики сахарного диабета 2 типа и MODY с помощью бинарной логистической регрессии. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии».* Москва, 21–22 сентября 2021 г. М.; 2021:74. Ovsyannikova A.K., Shakhshneider E.V., Ivanoschuk T.E., Rymar O.D. Determination of significant features for diagnosing type 2 diabetes mellitus and MODY using binary logistic regression. *Innovative technologies in endocrinology.* In: *Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference with the participation of the RIAC.* Moscow, September 21–22, 2021 Moscow; 2021: 74. (in Russian). DOI: 10.14341/Conf22-25.09.21-74
 16. Zhao Y., Scott N.A., Quah H.S. et al. Mouse pancreatic beta cells express MHC class II and stimulate CD4(+) T cells to proliferate. *Eur. J. Immunol.* 2019;45(9):2494–2503. DOI: 10.1002/eji.201445378
 17. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю., Измайлова М.Я. Особенности дифференциальной диагностики сахарного диабета в современном мире: клиническое наблюдение. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.* 2021;(2):112–117. Demidova T.Yu., Gritskovich E.Yu., Izmailova M.Ya. Features of differential diagnosis of diabetes mellitus in the modern world: clinical observation. *Endocrinology: News. Opinions. Education.* 2021;(2):112–117. (in Russian). DOI: 10.33029/2304-9529-2021-10-2-112-117
 18. Piccioni A., Rosa F., Mannucci S. et al. Gut microbiota, LADA, and type 1 diabetes mellitus: an evolving relationship. *Biomedicines.* 2023;11(3):707. DOI: 10.3390/biomedicines11030707
 19. Панова Д.Ю., Арбанакова А.А. Особенности диагностических и дифференциально-диагностических подходов для LADA и MODY. *Forcipe.* 2020;3(S1):359–360. Panova D.Yu., Arbanakova A.A. Features of diagnostic and differential diagnostic approaches for LADA and MODY. *Forcipe.* 2020;3(S1):359–360. (in Russian).
 20. Singh K., Martinell M., Luo Z. et al. Cellular immunological changes in patients with LADA are a mixture of those seen in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Clin. Exp. Immunol.* 2019;197(1):64–73. DOI: 10.1111/cei.13289
 21. Niu X., Luo S., Li X. et al. Identification of a distinct phenotype of elderly latent autoimmune diabetes in adults: LADA China Study 8. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019;35(1):e3068. DOI: 10.1002/dmrr.3068
 22. Alam U., Jeziorska M., Petropoulos I.N. et al. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA) is associated with small fibre neuropathy. *Diabet. Med.* 2019;36(9):1118–1124. DOI: 10.1111/dme.13888
 23. Al-Zubairi T., Al-Habori M., Saif-Ali R. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its metabolic characteristics among yemeni type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2021;14:4223–4232. DOI: 10.2147/DMSO.S332416
 24. Carlsson S. Etiology and pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) compared to type 2 diabetes. *Front. Physiol.* 2019;10:320. DOI: 10.3389/fphys.2019.00320
 25. Pozzilli P., Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: current status and new horizons. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2018;33(2):147–159. DOI: 10.3803/EnM.2018.33.2.147
 26. Jones A.G., McDonald T.J., Shields B.M. et al. Latent autoimmune diabetes of adults (LADA) is likely to represent a mixed population of autoimmune (type 1) and nonautoimmune (type 2) diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(6):1243–1251. DOI: 10.2337/dc20-2834
 27. Jörns A., Wedekind D., Jähne J., Lenzen S. Pancreas pathology of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in patients and in a LADA rat model compared with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2020;69(4):624–633. DOI: 10.2337/db19-0865
 28. Wu H.X., Chu T.Y., Iqbal J. et al. Cardio-cerebrovascular outcomes in MODY, type 1 diabetes, and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;dgad233. DOI: 10.1210/clinem/dgad233
 29. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019;12:1047–1056. DOI: 10.2147/DMSO.S179793
 30. Tönnies T., Brinks R., Isom S. et al. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the US population aged < 20 years through 2060: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care.* 2023;46(2): 313–320.
 31. Vich-Pérez P., Abánades-Herranz J.C., Mora-Navarro G. et al. Development and validation of a clinical score for identifying patients with high risk of latent autoimmune adult diabetes (LADA): The LADA primary care-protocol study. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281657. DOI: 10.1371/journal.pone.0281657 

Поступила / Received: 21.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 15.05.2023