

УДК 616.379-008.64-056.52-039

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ ТИПОВ И ВАРИАНТОВ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ВЗРОСЛЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Г.С. Туриев,

ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», г. Владикавказ

Туриев Георгий Сергеевич – e-mail: iacentre@rambler.ru

Цель исследования. Разработать алгоритм дифференциации вариантов (подтипов) СДВ с необходимостью в лечении инсулином по жизненным показаниям (тип 1) и с целью контроля (ИПВ типа 2) у субъектов с ожирением. Объект. У 135 больных (91 женщина и 44 мужчины) в возрасте к моменту диагноза 35 и более лет ( $44,96 \pm 0,73$ ), средней продолжительности заболевания  $11,1 \pm 0,56$  года в силу различных причин и в разные сроки от постановки диагноза нуждались в лечении инсулином. Использован 2-этапный подход с сопоставлением клинических признаков (острое или подострое начало с потерей массы тела на  $\geq 10\%$  от исходной; первичная резистентность на ПСС; ранняя (до 4 лет) резистентность на ПСС с кетозом или снижение массы тела от исходной на  $\geq 10\%$  от исходной; поздняя (после 4 лет от момента постановки диагноза) резистентность на ПСС со снижением массы тела на  $\geq 10\%$ ; эпизоды кетоза (в дебюте и в дальнейшем течении заболевания) и результатами определения С-пептида. Результаты. Сопоставление клинических признаков с данными определения С-пептида позволяет идентифицировать СД типа 1, ИПВ типа 2 СПН и выделить подгруппу с возможной трансформацией к инсулинозависимости (ИПВ типа 2 TRANS). Заключение. Сочетание трёх клинических признаков со снижением обоих параметров С-пептида позволяет однозначно идентифицировать тип 1 СДВ. Больных, не попадающих в эту категорию, следует определять как условно тип 1 или ИПВ типа 2 TRANS с возможной трансформацией к инсулинозависимости в будущем.

**Ключевые слова:** сахарный диабет взрослых (СДВ), инсулинопотребный вариант (ИПВ) типа 2, ожирение, дифференциация вариантов (подтипов) СДВ.

Research Objective. Development of algorithm of differentiation between the variants (subtypes) of ADM (adult diabetes mellitus) with the necessity of insulin therapy in accordance with life indices (type 1) and for the purpose of control (IAV of type 2) in the case of people suffering from obesity. Subject. 135 patients (91 women and 44 men) at the age of 35 and more by the time of establishing diagnosis ( $44,96 \pm 0,73$ ), average disease duration  $11,1 \pm 0,56$  years, needed insulin therapy due to different reasons and within different terms. 2 stage approach with clinical traits comparison was used (acute or subacute beginning with body weight loss by  $\geq 10\%$  in comparison with initial weight, intrinsic resistance to ATS (antitetanic serum); early (up to 4 years) resistance to ATS with ketosis or body weight loss in comparison with the initial one by  $\geq 10\%$  in comparison with the initial weight; late (after 4 years from the moment of the diagnosis establishment) resistance to ATS with the body weight loss by  $\geq 10\%$ ; ketosis episodes (at the initial stage and during further progress of the disease) and results of C-peptide establishment. Results. Clinical traits were compared to the data of establishing C-peptide, and that allows to identify diabetes mellitus of type 1, IAV of type 2 СПН and discover a subgroup with a possible transformation to insulin dependence (IAV of type 2 TRANS). Conclusion. Combination of 3 clinical traits with the reduction of both C-peptide parameters allows to clearly identify ADM of type 1 СДВ. The patients not included in this category shall be conventionally described as type 1 or NNH of type 2 TRANS with a possible transformation into insulin dependence in the future.

**Key words:** adult diabetes mellitus (ADM), insulin appropriate variant (IAV) of type 2, obesity, ADM variants (subtypes) differentiation.

### Введение

Сахарный диабет (СД) взрослых, при котором в разное время и по различным причинам возникает необходимость в лечении инсулином, продолжает оставаться важной клинической проблемой [1–3]. Феномен необходимости (потребности) в инсулинотерапии у больных с изначально фенотипическим СД типа 2 остается актуальным, прежде всего потому, что подавляющее большинство больных сахарным диабетом взрослых (СДВ) имеют ожирение или избыток массы тела (МТ) и по определению являются инсулинорезистентными [4]. Имеется достаточно оснований рассматривать СДВ как заболевание, имеющее

черты как типа 2, так и типа 1 [5–7] и многие считают СДВ наглядным примером гетерогенного заболевания: на одном конце спектра находится тип 1, на противоположном – фенотипический тип 2 [8–9]. Резистентность на пероральные сахароснижающие средства (ПСС) в некоторых случаях является закономерным этапом эволюции изначально фенотипического СД типа 2 и обусловлена, во-первых, глюкозотоксичностью с развитием относительного дефицита инсулина [10], во-вторых, нарушением секреторной функции  $\beta$ -клеток с прогрессирующим снижением пула  $\beta$ -клеток вследствие аутоиммунно-опосредованного процесса, и результируется в формах LADA и

SPIDDM [8, 11]. Наличие внутри общей популяции больных СДВ субъектов с особой формой СД типа 1, которая в начале и в последующем течении заболевания протекает с клиническими проявлениями фенотипического СД типа 2 [12, 13], обуславливает неоднозначное трактование необходимости в лечении инсулином [7, 14, 15]. У больных с дебютом заболевания в возрасте старше 30–35 лет наряду с «классическим» типом 2 нередко возникает вариант с необходимостью в лечении инсулином как с целью контроля [инсулинопотребный вариант (ИПВ) типа 2], так и по жизненным показаниям (диабета типа 1) [13, 16]. Поэтому, важным является точная идентификация типа (варианта) СДВ для выбора оптимального режима инсулинотерапии.

**Цель исследования:** разработать алгоритм дифференциации вариантов (подтипов) СДВ с необходимостью в лечении инсулином по жизненным показаниям (тип 1) и с целью контроля (ИПВ типа 2) у субъектов с ожирением.

#### Материал и методы

Обследованы 135 (91 женщина и 44 мужчины) больных СДВ с возрастом к моменту диагноза 35 и более лет ( $44,96 \pm 0,73$ ) и к моменту обследования ( $56,06 \pm 0,76$ ) со средней продолжительностью заболевания  $11,1 \pm 0,56$  года. Критерием ожирения считали  $ВМІ \geq 27,0$  [17, 18].  $ВМІ$  у обследованных больных варьировал от 27,0 до  $52,1 \text{ кг/м}^2$ , составив в среднем  $30,93 \pm 0,36 \text{ кг/м}^2$ . У 105 (74 женщины и 31 мужчина) – в силу различных причин и в разные сроки от диагноза возникла необходимость в лечении инсулином: возраст к моменту диагностики –  $44,64 \pm 0,84$  года, средняя продолжительность заболевания –  $12,17 \pm 0,61$  года.  $ВМІ$  варьировал от 27,0 до  $52,1 \text{ кг/м}^2$  (в среднем  $30,9 \pm 0,42 \text{ кг/м}^2$ ). У 30 (17 женщин и 13 мужчин) на протяжении заболевания не возникло необходимости в лечении инсулином (классический СД типа 2). Возраст к моменту диагностики –  $46,1 \pm 1,46$ , к моменту обследования –  $53,3 \pm 1,61$ , средняя продолжительность заболевания –  $7,25 \pm 1,14$  года.  $ВМІ$  варьировал от 27,0 до  $43,3 \text{ кг/м}^2$  (в среднем  $31,04 \pm 0,73 \text{ кг/м}^2$ ). Для идентификации типа 1 или ИПВ типа 2 использован двухэтапный подход [16, 19]: сопоставление пяти клинических признаков [на 1-м этапе] с параметрами С-пептида (СП) [на 2-м этапе]. Клиническими признаками, ассоциированными с дефицитом инсулина, считали: острое или подострое начало с потерей МТ на  $\geq 10\%$  от исходной (1); первичную резистентность (ПР) на ПСС – до 1-го месяца от момента постановки диагноза (2); вторичную раннюю (до 4 лет от момента постановки диагноза) резистентность на ПСС с кетозом или снижение МТ от исходной на  $\geq 10\%$  от исходной (ВРР-1) (3); вторичную позднюю (после 4 лет) резистентность на ПСС со снижением МТ на  $\geq 10\%$  (ВРР-1) (4); эпизоды кетоза в дебюте и/или в дальнейшем течении заболевания (5). Кардинальными признаками, дифференцирующими тип 1 от ИПВ типа 2, считали необходимость в базальтернативной моноинсулинотерапии (БМИТ) и снижение обоих параметров СП. Дискриминирующим клиническим критерием инсулинозависимости (тип 1) считали наличие не менее трёх признаков, с обязательной необходимостью в БМИТ, в сочетании с уровнем СП – базального ( $0'$ )  $< 0,24 \text{ пмоль/л}$  и стимулированного ( $60'$ )  $< 0,6 \text{ пмоль/л}$ . ИПВ типа 2 определялся при достаточности режима инсулинотерапии с целью контроля (ИТК) и наличии не более двух

клинических признаков при нормальных обоих параметрах СП ( $0' > 0,24 \text{ пмоль/л}$ ; на  $60' > 0,6 \text{ пмоль/л}$ ) [ИПВ типа 2СПН].

Статистический анализ данных производили в программе Microsoft Office Excel 2003. Для оценки достоверности различий показателей использовали t-тест Стьюдента, считая их достоверными при  $p \leq 0,05$ . Расчет корреляции клинических признаков дефицита инсулина (типа 1 по сравнению с ИПВ типа 2) проводили с использованием четырехпольных таблиц и расчета коэффициента сопряженности (С). Слабо выраженной считали связь при  $C < 0,3$ ; значимой – от 0,3 до 0,7, высокой –  $\geq 0,7$ .

#### Результаты исследования

Расчет коэффициента сопряженности показал, что у женщин признаками, наиболее тесно коррелированными с дефицитом инсулина, были: эпизоды кетоза ( $C=0,686$  – приближение к высокой степени тесноты связи), ВРР-1 ( $C=0,627$ ), острое (подострое) начало ( $C=0,571$ ) и ПР на ПСС ( $C=0,353$ ). У мужчин наиболее высокую степень тесноты связи с дефицитом инсулина обнаружил признак 1 ( $0,876$ ). Признак 4 у женщин ( $-0,044$ ), как и у мужчин ( $-0,054$ ), с дефицитом инсулина не ассоциировался. Алгоритмы дифференциации типа (варианта) СДВ представлены отдельно для женщин (рис. 1) и мужчин (рис. 2).

**Женщины.** Как видно из рис. 1, из 74 только 14 имели  $\geq 3$  клинических признаков, ассоциированных с дефицитом инсулина, что на первом этапе предполагало у них тип 1. На втором этапе у 12 из них однозначно диагностирован СД типа 1, так как наличие трёх и более клинических признаков сочеталось со снижением обоих параметров СП. Сложности дифференциального диагноза возникали и после проведения 2-го этапа обследования: у одной наличие двух клинических признаков сочеталось со снижением обоих параметров СП. С учетом того, что эта больная нуждалась в БМИТ, течение заболевания у нее расценено как инсулинозависимое (тип 1); 2) еще у одной со сниженным уровнем только стимулированного СП, наряду с необходимостью в БМИТ, имелись три признака, ассоциированных с дефицитом инсулина с коэффициентом сопряженности  $> 0,3$  (острое начало, ВРР-1, эпизоды кетоза). Это позволило диагностировать у нее тип 1 СДВ условно. Всего тип 1 диагностирован у 14 ( $12 + 2$ ) женщин.

У 60 женщин (рис. 1) с наличием  $\leq 2$  клинических признаков предполагался ИПВ типа 2. На 2-м этапе, у 47 были нормальные показатели обоих параметров СП, что позволило подтвердить у них ИПВ типа 2, который далее определен как ИПВ типа 2СПН. Проблема идентификации варианта возникла в ситуации, когда при снижении только одного из двух параметров СП, клинические признаки или отсутствовали, или их было не более двух. У 12 женщин со снижением одного из параметров СП оказалось не более двух клинических признаков, ассоциируемых с дефицитом инсулина. Наличие не более двух клинических признаков обусловили определить у них не тип 1, а ИПВ типа 2 условно. К этой же подгруппе мы также отнесли женщину с нормальными обоими параметрами базального и стимулированного СП, но с наличием трех клинических признаков. В итоге, у 13 из 60 женщин с режимом ИТК диагностирован ИПВ типа 2 условно, так как он не соответствовал ни типу 1, ни ИПВ типа 2СПН. Для данной подгруппы

предположена возможность трансформации в тип 1 в дальнейшем течении заболевания (ИПВ типа 2TRANS).

С целью подтверждения клинической значимости 2-этапного способа идентификации типа и вариантов СДВ сопоставлены суммы клинических баллов и доза инсулина на кг/массы тела с параметрами СП у больных с типом 1, классическим СД типа 2 и ИПВ типа 2. В рамках последнего выделены две подгруппы: ИПВ типа 2СПН (n=47) и ИПВ типа 2TRANS (n=13). Результаты представлены в таблице 1.

**ТАБЛИЦА 1.**  
*Сопоставление клинических признаков с параметрами С-пептида и дозой инсулина (кг/МТ) у женщин*

Тип СДВ	Признаки 1 – 5 (баллы, М±m)	С-пептид (пмоль/л)			Σ 60' + 120'	Доза инсулина (на кг/мт)
		0'	60'	120'		
Тип 1 (n = 14)	3,29±0,16	0,13±0,03	0,2±0,05	0,17±0,04	0,37±0,08	0,55±0,02
ИПВ типа 2СПН (n = 47)	0,53±0,09	0,77±0,06	1,26±0,12	1,42±0,15	2,67±0,25	0,4±0,02
ИПВ типа 2TRANS (n = 13)	1,3±0,24	0,36±0,06	0,5±0,07	0,46±0,06	0,96±0,07	0,44±0,02
Классический СД типа 2 (n = 17)	0,12±0,08	0,93±0,1	1,55±0,22	1,63±0,22	3,18±0,41	

**ТАБЛИЦА 2.**  
*Сопоставление клинических признаков с параметрами С-пептида и дозой инсулина (кг/МТ) у мужчин*

Тип СДВ	Признаки 1 – 5 (баллы, М±m)	С-пептид (пмоль/л)			Σ 60' + 120'	Доза инсулина (на кг/мт)
		0'	60'	120'		
Тип 1 (n = 5)	3,0±0,32	0,07±0,03	0,19±0,09	0,16±0,04	0,35±0,12	0,59±0,04
ИПВ типа 2СПН (n = 23)	0,39±0,1	0,79±0,1	1,25±0,14	1,41±0,16	2,85±0,37	0,38±0,03
ИПВ типа 2TRANS (n = 3)	2,0±0,58	0,48±0,27	1,1±0,55	0,83±0,41	1,92±0,95	0,54±0,07
Классический СД типа 2 (n = 13)	0,08±0,08	1,31±0,46	1,7±0,4	1,66±0,31	3,33±0,63	

Как видно из таблицы 1, по всем анализируемым показателям женщины с типом 1 с высокой степенью достоверности отличались от пациентов с ИПВ типа 2СПН. Особенно наглядно это было при сопоставлении параметров СП и клинических баллов для каждого из них (p1-2<0,0001). Выраженному снижению параметров СП и высокому среднему клиническому баллу соответствовала более высокая суточная доза инсулина на кг/МТ (0,55±0,02 и 0,4±0,02; p<0,001). Менее выраженные различия у женщин с типом 1 обнаружили при сопоставлении с подгруппой ИПВ типа 2TRANS. Если по клиническому баллу различие оказалось высоко достоверным (p<0,001), то по параметрам СП оно оказалось менее выраженным (p1-3<0,05 и 0,00176 для показателей СП базального и на 120 минуте, соответственно). Среднее значение для параметра СП на 60 минут составило 0,5±0,07 пмоль/л, что определяет нарушение секреции инсулина. Вместе с тем, различие по среднему параметру СП между сравниваемыми группами оказалось достоверным (0,5±0,07 и 0,2±0,05, p=0,005), что сочеталось с меньшей разницей в суточной дозе инсулина (0,55±0,02 и 0,44±0,02, p1-3=0,0027). При этом подгруппа ИПВ типа 2TRANS по всем показателям, за исключением суточной дозы инсулина, достоверно отличалась как от классического СД типа 2, так и ИПВ типа 2СПН. Следует

подчеркнуть, что все параметры СП у женщин с ИПВ типа 2СПН оказались сопоставимы с таковыми с классическим СД типа 2 (p > 0,05).

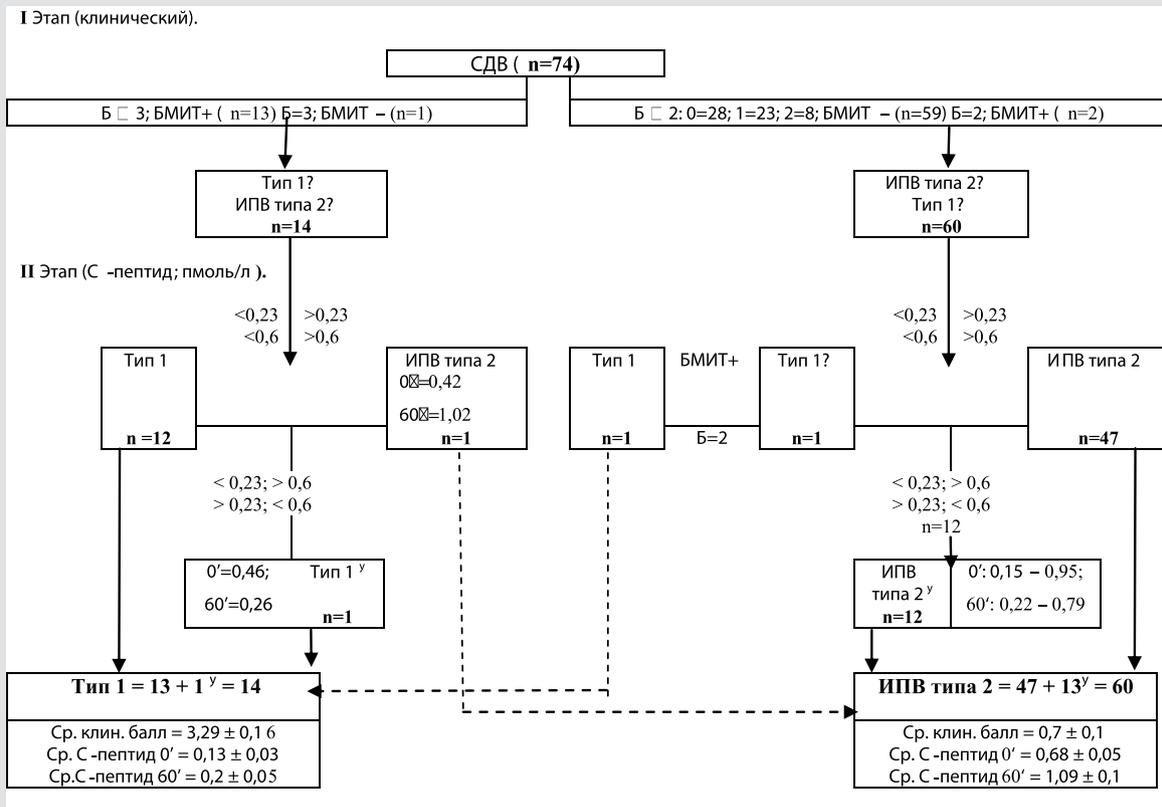
Мужчины. Алгоритм дифференциальной диагностики типа 1 и ИПВ типа 2 у мужчин с ожирением представлен на рис. 2.

Как видно из алгоритма, у 5 мужчин было не менее трёх клинических признаков. На 2-м этапе, при исследовании СП, оказалось, что у 4 из них выявлено и выраженное нарушение секреции инсулина: 0' < 0,23 (от 0,01 до 0,15); 60' < 0,6 (от 0,01 до 0,42) пмоль/л. Сочетание клинических проявлений заболевания с данными СП позволило однозначно диагностировать у них тип 1 СДВ. У одного пациента с двумя клиническими признаками выявлено снижение как базального, так и стимулированного уровней СП, что сочеталось с необходимостью в БМИТ. Это позволило диагностировать у него тип 1 условно. Таким образом, из 31 у 5 мужчин диагностирован тип 1 (4 + 1у) со средним клиническим баллом 3,0±0,32. У 23 были нормальные показатели как базального, так и стимулированного СП с достаточностью одного из вариантов ИТК. При сопоставлении клинических проявлений с данными СП у них диагностирован ИПВ типа 2СПН (2-я группа), со средним клиническим баллом 0,39±0,10. У трех мужчин заболевание не могло быть однозначно расценено как ИПВ типа 2 СПН: у первого был сниженный базальный уровень СП (0,17 пмоль/л), у второго – стимулированный (0,42 пмоль/л). При этом, оба имели только по два клинических признака. У третьего мужчины, напротив, при нормальных обоих параметрах СП было три клинических признака (острое начало, ПР и эпизоды кетоза), ассоциируемых с дефицитом инсулина, что позволило его отнести в подгруппу с ИПВ типа 2 условно. Средний клинический балл и суточная доза инсулина в этой подгруппе были выше, но статистически не достоверно, чем у 23 больных с ИПВ типа 2СПН (2,0±0,58 и 0,43±0,12; p>0,05 и 0,54±0,07 и 0,38±0,03; p>0,05; соответственно). Несмотря на то, что различие в средних значениях клинического балла и дозы инсулина в сопоставляемых подгруппах оказалось статистически не достоверным, не исключено, что именно эти 3 больных в дальнейшем течении заболевания могут стать инсулинозависимыми (подгруппа ИПВ типа 2TRANS).

Как видно из таблицы 2, в целом у мужчин с типом 1 анализируемые показатели достоверно отличались от таковых у мужчин с ИПВ типа 2СПН. У них так же, как и у женщин, наиболее впечатляющие различия оказались при сопоставлении параметров СП (по всем трем p1-2 < 0,005), клинических баллов (3,0±0,32 и 0,39±0,1, p<0,002) и суточной дозы инсулина (0,59±0,04 и 0,38±0,03, p=0,027). По сравнению с подгруппой мужчин с ИПВ типа 2TRANS, достоверные различия установлены только по всем параметрам СП, но оказались сопоставимы по сумме клинических баллов (3,0±0,32 и 2,0±0,58; p>0,05) и суточной дозе инсулина (0,59±0,04 и 0,54±0,07, p<0,05). При этом, подгруппа с ИПВ типа 2TRANS СПН достоверно отличалась от классических типа 1 и СД типа 2.

#### Обсуждение

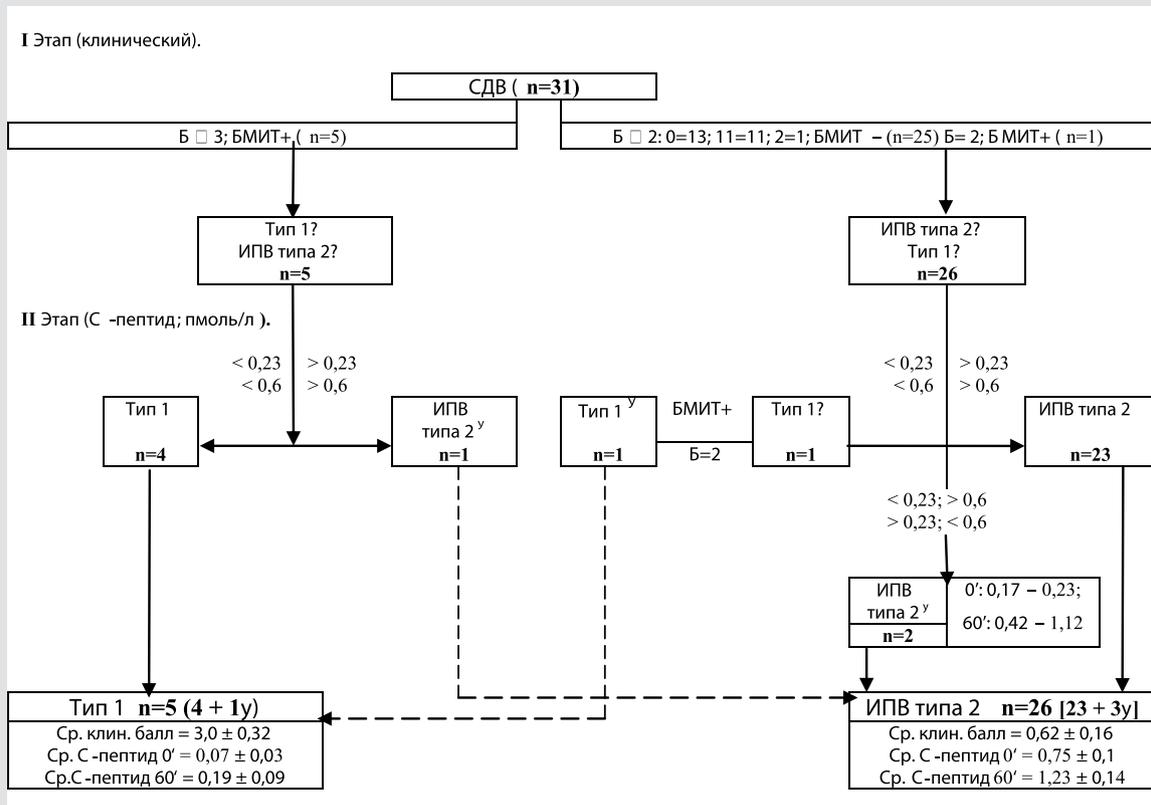
Ранее обсуждалась клиническая значимость дифференциации типа 1 и типа 2 у больных СДВ [6, 20, 21], обусловленная гетерогенностью типа 2 с лежащими в его основе



**РИС. 1.**

Алгоритм дифференциальной диагностики типа 1 и ИПВ типа 2 СДВ у женщин с ожирением.

Примечание: здесь и в рис. 2: Б – количество баллов; n – количество больных; У – больные, условно отнесенные к типу 1 или ИПВ типа 2.



**РИС. 2.**

Алгоритм дифференциальной диагностики типа 1 и ИПВ типа 2 у мужчин с ожирением (ИМТ>27).

расстройствами, с различной этиологической сущностью. Все это обуславливает значимость определения клинического варианта течения заболевания. Предпринята попытка идентифицировать тип и вариант СДВ на инсулинотерапии: как безальтернативно (по жизненным показаниям, тип 1), так и факультативно (с целью контроля, ИПВ типа 2). Для этого использовали 2-этапный подход с оценкой на первом этапе клинических признаков, на втором – результатов определения базального и стимулированных уровней СП. Однозначно идентифицировать тип СДВ удается при сочетании клинических проявлений ( $\geq 3$  баллов, включая необходимость в БМИТ) со снижением обоих параметров СП (тип 1), или, напротив, в случае наличия  $\leq 2$  клинических признаков с неизменными обоими параметрами СП (ИПВ типа 2).

Сложности идентификации типа (варианта) СДВ возникают в тех случаях, когда при наличии  $\geq 3$  клинических признаков имеет место снижение только одного из параметров С-пептида (тип 1 или ИПВ типа 2), а также в тех случаях, когда при наличии  $\geq 3$  клинических признаков определяются нормальные показатели СП. С другой стороны, проблемы идентификации типа (варианта) диабета на момент обследования возникают при наличии не более двух клинических признаков, но со снижением обоих параметров СП. В этой ситуации появляется необходимость в оценке диагностической значимости («весомости») каждого из пяти клинических признаков, ассоциируемых с дефицитом инсулина, с определением сопряженности их со снижением секреторной способности  $\beta$ -клеток. Для этого проанализирована корреляция (сопряженность) каждого из них у больных с «чистым» СД типа 1 (не менее 3-х клинических признаков + снижение обоих параметров СП) и ИПВ типа 2СПН ( $\leq 2$  клинических признака + нормальные оба показателя СП).

Расчет коэффициентов сопряженности показал, что у женщин с дефицитом инсулина наиболее тесно коррелировали эпизоды кетоза ( $C=0,686$ ) и острое начало ( $C=0,571$ ), ВРР-1 на ПСС с острой или подострой декомпенсацией углеводного метаболизма ( $C=0,627$ ), тогда как у мужчин – острое (подострое) начало ( $C=0,876$ ) и ВРР-1 на ПСС ( $C=0,513$ ). По этому и признаку ПР на ПСС ( $C=0,413$ ) мужчины практически не отличались от женщин ( $C=0,353$ ). ВРР-1 на ПСС имела отрицательную ассоциацию с дефицитом инсулина у женщин ( $-0,044$ ) и у мужчин ( $-0,054$ ). Исходя из этого, данный признак не следует ассоциировать с типом 1 СДВ.

На основании сопоставления клинических данных с результатами определения СП в общей группе ИПВ типа 2TOTAL, возникли сложности в идентификации варианта течения диабета, отчетливо показавшие ее неоднородность. Исходя из клинических особенностей, и данных определения СП, можно предположить, что внутри этой общей группы могут находиться пациенты с «отложенной» на будущее инсулинозависимостью [16]. Другими словами, 16 больных (13 женщин и 3 мужчин) с трудно идентифицируемым вариантом СДВ на момент обследования выделены в группу, определенную как ИПВ типа 2TRANS. Можно предположить, что в дальнейшем течении заболевания именно они могут стать инсулинозависимыми.

## Заключение

Сопоставление клинических данных и результатов определения СП показало, что идентифицировать тип СДВ определенно удастся при совпадении клинических проявлений ( $\geq 3$  баллов с необходимостью в БМИТ) в сочетании со снижением обоих параметров СП (тип 1), или, напротив, в случае наличия  $\leq 2$  клинических признаков с неизменными обоими параметрами СП (ИПВ типа 2СПН). Вместе с тем, у 16 (15,2%) из 86 больных, на момент обследования позиционированных как ИПВ типа 2, обнаружены сложности в определении варианта СДВ. Можно предположить, что именно эти больные в дальнейшем течении заболевания могут стать инсулинозависимыми. Они определены как ИПВ типа 2TRANS. Клиническими признаками, ассоциируемые с выраженным дефицитом инсулина у женщин, следует считать: эпизоды кетоза ( $C=0,686$ ), ВРР-1 на ПСС ( $C=0,627$ ), острое начало ( $C=0,571$ ) и ПР на ПСС ( $C=0,353$ ), у мужчин – острое начало ( $C=0,876$ ), ВРР-1 на ПСС ( $C=0,513$ ) и ПР на ПСС ( $C=0,413$ ). ВРР-1 на ПСС ни у женщин, ни у мужчин с дефицитом инсулина не ассоциировалась.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tuomi T., Carlsson A., Li H. et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999; 48: 150–157.
2. Stenstrom G., Gottsater A., Bakhtadze E. et al. Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Definition, Prevalence,  $\beta$ -Cell Function, and Treatment. *Diabetes* 2005; 54(2):562-72.
3. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12(6):295-300.
4. Leslie R.D. Predicting Adult-Onset Autoimmune Diabetes. *Diabetes* 2010; 59(2): 330-331.
5. Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13 (12): 1240–1264.
6. Zimmet P.Z. Diabetes epidemiology as tool to trigger diabetes research and Care. *Diabetologia* 1999; 42: 499–518.
7. Palmer J.P., Hampe C.S., Chiu H. et al. Is Latent Autoimmune Diabetes in Adults Distinct From Type 1 Diabetes or Just Type 1 Diabetes at an Older Age? *Diabetes* 2005; 54: S62–S67.
8. Leslie R.D., Williams R., Pozzilli P. Clinical Review: Type 1 Diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults: One End of the Rainbow. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2006; 91: 1654–1659.
9. Pietropaolo M., Barinas-Mitchell E. and Kuller L.H. The Heterogeneity of Diabetes Unraveling a Dispute: Is Systemic Inflammation Related to Islet Autoimmunity? *Diabetes* May 2007; 56 (5): 1189–1197.
10. Temple R.C., Carington C.A., Lusio S.D. et al. Insulin deficiency in NIDDM. *Lancet* 1989; 1: 293–296.
11. Suzuki C., Hirai Y., Terui K. et al. Slowly Progressive Type 1 Diabetes Mellitus Associated with Vitiligo Vulgaris, Chronic Thyroiditis, and Pernicious Anemia. *Internal Medicine* 2004; 43 (12): 1183–1185.
12. Fukui M., Kitagawa Y., Nakamura N. and Yoshikawa T. Clinical and Genetic Heterogeneity of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Care* 2003; 26:2223.
13. Tuomi T. Type 1 and Type 2 Diabetes. What Do They Have in Common? *Diabetes* December 2005; 54 (2): S40-S45.
14. Stenstrom G., Berger B., Borg H., Fernlund P., Dorman J.S., and Sundkvist G. HLA-DQ Genotypes in Classic Type 1 Diabetes and in Latent Autoimmune Diabetes of the Adult. *Am J Epidemiol* 2002;156:787–796.
15. Pozzilli P., Guglielmi C. Immunomodulation for the Prevention of SPIDDM and LADA. *Diabet Med* 2008; 25(2):117-25.
16. Туриев Г.С. Сахарный диабет у взрослых: Монография. ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России. Владикавказ. 2011. 142 с.

Turiev G.S. *Sacharniy diabet u vzroslih: Monografiya. GBOU VPO SOGMA Minzdravcosrazvitiya RF. Vladikavkaz. 2011.S.142.*

17. Garcia-Estevez D.A., Araujo-Vilar D., Saavedra-Gonzalez A., Fiestras-Janeiro G., Cabezas-Cerrato J. Glucose metabolism in lean patients with mild type 2 diabetes mellitus: evidence for insulin-sensitive and insulin-resistant variants. *Metabolism* 2002; 51(8):1047-52.

18. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., Ritzel R., Rizza R.A., Butler P.C. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52(1):102-110.

19. Туриев Г.С., Аметов А.С., Смирнова В.Ю. и др. Проблемы дифференциальной диагностики и прогнозирования развития сахарного диабета у взрослых. 1. Гетерогенность популяции больных неинсулинозависимым диабетом. *Клиническая медицина* 1997; 3: 26–29.

*Turiev G.S., Ametov A.S., Smirnova V.U. i dr. Problemi diferencial'noi diagnostiki i prognozirovania razvitiya sacharnogo diabeta u vzroslyh. 1. Geterogennost' populyazii bol'nih neinsulinozavisimim diabetom. Klinicheskaya medicina. 1997. № 3. S.26-29.*

20. Gale E. A. M. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia* 2005; 48: 2195-2199.

21. Zimmet P.Z., Tuomi T., Mackay I.R., Rowley M.J., Knowles W. Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults (LADA): the role of antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase in diagnosis and prediction of Insulin dependency. *Diabetic Medicine*, 1994; v. 11: 299-33.

