

Математическая модель определения группы риска развития медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых

Тихонова Т.М.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины», Харьков
(директор – д.м.н., проф. Ю.И. Караченцев)

Цель. На основании оценки анамнестических данных установить наиболее клинически значимые на этапе манифестации признаки медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых (МПАДВ) и с учетом полученных результатов при помощи дискриминантного анализа выделить группу риска больных данной формой сахарного диабета (СД).

Материалы и методы. Обследован 141 больной СД, из них 65 пациентам был установлен предварительный диагноз – МПАДВ, 40 больным – СД 1 типа (СД1), 36 больным – СД 2 типа (СД2). Установлены отличия клинического течения дебюта заболевания у больных обследуемых групп. Полученные данные оценены с применением дискриминантного анализа.

Результаты. К клиническим признакам, характерным для МПАДВ, помимо торпидной манифестации с ранним развитием инсулинозависимости, отнесены: относительно частое выявление заболевания при случайном обследовании, постепенное снижение массы тела, уровень гликемии при выявлении более 14 ммоль/л, также наличие эпизодов ацетонурии без развития острых кетоацидотических состояний. Оценка анамнестических данных с последующим применением дискриминантного анализа позволила определить группу риска развития МПАДВ.

Заключение. Применение дискриминантного анализа при изучении анамнестических данных позволяет дифференцированно подойти к оценке клинических проявлений манифестации заболевания у больных СД при установлении диагноза и с высокой достоверностью определить группу риска больных с вероятным наличием МПАДВ.

Ключевые слова: медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых; дискриминантный анализ; диагностика

A mathematical model for stratification of LADA risk groups

Tikhonova T.M.

V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems, Kharkiv, Ukraine

Aim. To stratify risk groups via discriminant analysis based on the most clinically relevant indications of LADA onset derived from medical history.

Materials and Methods. Present study included 141 patients with diabetes mellitus (DM) of whom 65 had preliminary diagnosis of LADA, 40 patients were diagnosed with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and 36 – with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Discriminant analysis was performed to evaluate the differences between the clinical onsets in study groups.

Results. Aside from torpid onset with early evidence for insulin resistance, clinical characteristics of LADA included diagnosis during random examination, progressive loss of body mass, hyperglycemia greater than 14 mmol/L at the diagnosis and, possibly, ketonuria without history of acute ketoacidosis.

Conclusion. Discriminant analysis is beneficial in stratifying risk groups for the development of LADA.

Keywords: LADA; discriminant analysis; diagnostics

DOI: 10.14341/DM2014115-20

В настоящее время общепринятой является концепция гетерогенности сахарного диабета (СД) с выделением, согласно классификации ВОЗ, двух основных типов заболевания [1]. Однако, несмотря на установленные четкие клинико-диагностические критерии, в некоторых случаях различия между СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2) не всегда

очевидны. Определение в качестве подтипа СД1 отдельной его формы, а именно: медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых (МПАДВ, Latent autoimmune diabetes of the adults – LADA), лишь усилило трудности дифференциальной диагностики при выявлении заболевания [2–4]. С учетом основного патогенетического механизма поражения β -клеток, ве-

рификация диагноза МПАДВ основана на выявлении аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD), цитоплазматическому антигену (ICA), тирозинфосфатазе (IA-2 ab), инсулину (IAA ab) и др. [5–7]. Между тем, до настоящего времени отсутствуют четкие клинико-диагностические критерии МПАДВ, а многие вопросы относительно клинико-патогенетических особенностей остаются открытыми [8, 9]. В ряде работ проводится сравнительная оценка МПАДВ с классическими вариантами СД1 и СД2. На основании данных литературы и собственных наблюдений авторами анализируются иммуногенетические маркеры, гормонально-метаболические особенности данной формы СД [10–12], однако точки зрения, касающиеся окончательной верификации диагноза МПАДВ, остаются противоречивыми [13].

Медленно прогрессирующее развитие МПАДВ при отсутствии выраженности специфических диабетических жалоб в дебюте заболевания, возможность на первых порах достижения кратковременной компенсации за счет применения диеты и/или пероральных сахароснижающих препаратов приводят в большинстве случаев к ошибочному диагнозу с установлением СД2 и назначению неадекватного лечения. Последнее обуславливает необходимость проведения объективной оценки клинико-анамнестических данных на этапе манифестации заболевания с определением группы риска возможного наличия МПАДВ и последующим

целенаправленным обследованием больного. Данному вопросу посвящены единичные исследования [14].

Цель – на основании оценки анамнестических данных установить наиболее клинически значимые на этапе манифестации признаки МПАДВ и с учетом полученных результатов при помощи дискриминантного анализа выделить группу риска больных данной формой СД.

Материалы и методы

В исследование были включены 141 больной, находившиеся на обследовании и лечении в клинике ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (Харьков). Все пациенты были разделены на три группы. Первую группу составляли 65 больных (26 мужчин и 39 женщин, средний возраст $49,55 \pm 1,24$ лет), которым, согласно данным анамнеза (медленная манифестация заболевания с развитием инсулинозависимости в сроки 0,5 до 5 лет от момента диагностирования СД), был установлен предварительный диагноз – МПАДВ. Ко 2-й группе были отнесены 40 больных СД1 (21 мужчина и 19 женщин, средний возраст $32,48 \pm 1,57$ лет) с классическим острым началом заболевания, в определенном количестве случаев – с развитием пре- или коматозных состояний. Третья группа состояла из 36 пациентов с СД2 (14 мужчин и 22 женщины, средний возраст $53,08 \pm 1,39$ лет), у которых в течение всего периода за-

Таблица 1

| Анализ анамнестических данных у больных групп наблюдения | | | | | | |
|---|-------------------------|-------|---|-------|--|-------|
| Анамнестические данные | МПАДВ 1-я группа (n=65) | | СД1 2-я группа (n=40) | | СД2 3-я группа (n=36) | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Установление диагноза | | | | | | |
| Случайно | 18 | 27,69 | 1 | 2,50 | 26 | 72,22 |
| По обращению | 47 | 72,31 | 39 | 97,50 | 10 | 27,28 |
| Факторы, с которыми больной связывает развитие заболевания | | | | | | |
| Инфекция | 5 | 7,70 | 6 | 15,00 | 1 | 2,78 |
| Стресс | 34 | 52,31 | 20 | 50,00 | 15 | 41,67 |
| Указать не может | 26 | 40,00 | 14 | 35,00 | 20 | 55,56 |
| Появление диабетических жалоб | | | | | | |
| До установления диагноза | 45 | 69,23 | 1 | 2,50 | 11 | 30,56 |
| Одновременно с установлением диагноза | 12 | 18,46 | 39 | 97,50 | 11 | 30,56 |
| Через определенное время после установления диагноза | 8 | 12,31 | 0 | 0 | 14 | 38,89 |
| Наличие ацетонурии при выявлении заболевания | | | | | | |
| Отсутствие ацетонурии | 54 | 83,08 | 8 | 20,00 | 35 | 97,22 |
| Наличие ацетонурии | 11 | 16,92 | 32 | 80,00 | 1 | 2,78 |
| Наличие пре- или коматозных состояний при манифестации заболевания | | | | | | |
| | 0 | 0 | 12 | 30,00 | 0 | 0 |
| Динамика массы тела при манифестации заболевания | | | | | | |
| Стабильная масса тела | 4 | 6,15 | 1 | 2,50 | 25 | 69,44 |
| Снижение массы тела | 61 | 93,85 | 39 | 97,50 | 5 | 13,89 |
| Увеличение массы тела | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 16,67 |
| Гликемия при выявлении заболевания, ммоль/л | | | | | | |
| | 14,11 \pm 4,31 | | 18,90 \pm 5,29 P ₁₋₂ <0,05 | | 9,38 \pm 2,40 P ₁₋₃ <0,05 | |

Примечание: P₁₋₂ – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; P₁₋₃ – достоверность различий между 1-й и 3-й группами

Таблица 2

| Количественные анамнестические признаки у обследуемых больных | | | |
|--|-------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Анамнестические данные | МПАДВ 1-я группа (n=65) | СД1 2-я группа (n=40) | СД2 3-я группа (n=36) |
| Возраст больного, годы | 49,55±1,24 | 32,48±1,57 | 53,08±1,39 |
| Количество лет с момента появления первых жалоб, годы | 4,30±0,24 | 2,88±0,37 | 3,64±0,18 |
| Количество лет с момента установления диагноза, годы | 3,64±0,23 | 2,84±0,36 | 3,81±0,34 |
| Разница между сроком появления первых жалоб и сроком установления диагноза | 0,66±0,12 | 0,034±0,02 | -0,53±0,33 |
| Возраст больного при манифестации заболевания, годы | 45,18±1,26 | 29,60±1,59 | 48,78±1,26 |
| Динамика снижения массы тела при манифестации заболевания, кг | 12,42±0,83 | 11,63±1,15 | -0,69±1,23 |
| Сроки снижения массы тела при манифестации заболевания, годы | 1,47±0,14 | 0,20±0,03 | 0,99±0,06 |
| Скорость снижения массы тела, кг/год | 12,71±1,61 | 96,55±11,08 | 0,83±1,79 |
| Гликемия при установлении диагноза, ммоль/л | 14,10±4,28 | 18,90±5,30 | 10,20±3,49 |

болевания суб- и/или компенсация углеводного обмена достигалась за счет применения пероральной сахароснижающей терапии. Диабетический анамнез у всех обследуемых составлял от 0,5 до 6,0 лет. Всем больным дополнительно к общепринятому клинико-лабораторному обследованию проводилось определение антител к цитоплазматическому антигену клеток островков Лангерганса (ICA ab), к декарбоксилазе глютаминовой кислоты (GAD ab) и к тирозинфосфатазе (IA-2 ab) с использованием наборов Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against Islet Cell Antigens (USA: Biomerica), Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against GAD Antigens (USA: Biomerica), Qualitative ELISA Test for the Detection of Circulating Autoantibodies Against IA-2A (USA: Medipan) – соответственно. Титр антител считали положительным, если оптическая плотность исследуемой сыворотки превышала контрольный уровень. Обработка полученных результатов осуществлялась с применением дискриминантного анализа [15].

Результаты и их обсуждение

Анализ анамнестических данных позволил выявить определенные отличия клинического течения

дебюта заболевания у больных обследуемых групп (табл. 1).

Для дальнейшего изучения особенностей клинической манифестации заболевания был выбран дискриминантный анализ, позволяющий классифицировать объекты оптимальным способом на основании выделенных характеристик.

Первый этап включал разделение изучаемых признаков на качественные и количественные. Оцениваемые количественные признаки включали: возраст манифестации заболевания (в годах), время (в годах) с момента появления первых диабетических жалоб и время (в годах) с момента установления диагноза с вычислением количественного признака – разницы этих двух параметров, скорость снижения веса тела (кг/год), которое оценивалось как отношение снижения массы тела (кг) к сроку снижения массы тела (годы), гликемия при установлении диагноза (табл. 2).

К качественным показателям были отнесены: выявление заболевания (при случайном обследовании или по обращаемости), наличие факторов, с которыми больной связывает развитие болезни (стресс, инфекция), развитие пре- и/или коматозных состояний при манифестации, наличие ацетонурии в дебюте заболевания.

Таблица 3

| Оценка качественных анамнестических данных в баллах | |
|---|---------------------------------|
| Клинические признаки и их характеристика | Оценка (балл) |
| Установление диагноза: | |
| 1 при случайном обследовании | 1 |
| по обращаемости больного | 2 |
| Наличие факторов (инфекция, стресс), с которыми больной связывает развитие заболевания: | |
| 2 отсутствуют (больной указать не может) | 0 |
| больной связывает развитие заболевания с определенными факторами | 1 |
| Наличие пре- или коматозных состояний при манифестации заболевания: | |
| 3 отсутствие пре- или коматозных состояний | 0 |
| прекоматозное состояние | 1 |
| коматозное состояние | 2 |
| Наличие ацетонурии при выявлении заболевания: | |
| 4 отсутствие | 0 |
| наличие | 1–4 (в зависимости от усл. ед.) |

Таблица 4

Коэффициенты функций классификаций для каждого клинического признака в зависимости от варианта течения СД

| | Клинические признаки | Диагноз | | |
|----|---|---------|---------|---------|
| | | МПАДВ | СД1 | СД2 |
| 1 | Установление диагноза (по обращаемости или при случайном обследовании), b_1 | 10,700 | 12,754 | 9,049 |
| 2 | Наличие факторов, с которыми больной связывает развитие заболевания, b_2 | -0,105 | 1,049 | -0,568 |
| 3 | Возраст больного при манифестации заболевания, b_3 | 0,556 | 0,423 | 0,601 |
| 4 | Количество лет с момента установления диагноза, b_4 | 0,771 | 0,287 | 0,779 |
| 5 | Динамика снижения массы тела при манифестации заболевания, b_5 | 0,219 | 0,111 | -0,067 |
| 6 | Скорость снижения массы тела, b_6 | 0,014 | 0,069 | 0,017 |
| 7 | Наличие пре- или коматозных состояний при манифестации заболевания, b_7 | -0,664 | 3,163 | -0,389 |
| 8 | Наличие ацетонурии при выявлении заболевания, b_8 | 0,146 | 1,633 | 0,613 |
| 9 | Разница между сроком появления первых жалоб и сроком установления диагноза, b_9 | -0,796 | -1,972 | -1,140 |
| 10 | Гликемия при установлении диагноза, b_{10} | 0,661 | 0,846 | 0,456 |
| 11 | Константа, k | -29,899 | -35,094 | -25,786 |

Для дальнейшего применения дискриминантного анализа обязательным условием является приращение качественным признакам количественных характеристик. Таким образом, выделенные качественные показатели были оценены в баллах (табл. 3). Количественные же признаки характеризовались соответствующим числом: например, гликемия – 14,5 ммоль/л оценивалась числом «14,5».

Далее были выделены 10 показателей для построения функции классификации и с помощью статистической программы STATISTICA V 6.1 рассчитаны коэффициенты функций классификаций для каждого выделенного как количественного, так и качественного клинического признака в зависимости от типа и варианта течения СД (табл. 4) [16].

Следующим этапом при проведении пошагового дискриминантного анализа в каждом конкретном случае явилось определение анамнестических данных у обследуемого больного, численная их оценка в баллах для качественных показателей (табл. 3) и соответствующим числом, – для количественных. Установленное для каждого признака число умножали на соответствующий для данного признака рассчитанный коэффициент дискриминантной функции отдельно для каждого варианта течения СД (табл. 4). Полученные произведения суммировались поочередно с прибавлением рассчитанной для каждого варианта течения заболевания константы (табл. 4, п 11).

$$FK_{\text{МПАДВ}} = b_{1,\text{МПАДВ}} \cdot w_1 + b_{2,\text{МПАДВ}} \cdot w_2 + b_{10,\text{МПАДВ}} \cdot w_{10} + k_{\text{МПАДВ}}$$

$$FK_{\text{СД1}} = b_{1,\text{СД1}} \cdot w_1 + b_{2,\text{СД1}} \cdot w_2 + b_{10,\text{СД1}} \cdot w_{10} + k_{\text{СД1}}$$

$$FK_{\text{СД2}} = b_{1,\text{СД2}} \cdot w_1 + b_{2,\text{СД2}} \cdot w_2 + b_{10,\text{СД2}} \cdot w_{10} + k_{\text{СД2}}$$

где FK – функция классификации; k – константа; рассчитанная для каждого варианта течения СД; w – численное значение клинического признака; b – коэффициент функции классификации для каждого клинического признака в зависимости от варианта течения СД (табл. 4); w и b имеют индексы (w_1 – w_{10} , b_1 – b_{10}) в зависимости от номера клинического признака (табл. 4). Наибольшее значение функции классификации указывает на высокую вероятность соответствующего типа СД у больного.

Например: $FK_{\text{МПАДВ}} > FK_{\text{СД1}} > FK_{\text{СД2}}$.

Указанное соотношение свидетельствует о высокой вероятности развития МПАДВ.

Для иллюстрации предлагаемого использования дискриминантного анализа в дифференциации МПАДВ приводим два клинических наблюдения.

Пример 1. Больной З., 50 лет, поступил в клинику с диагнозом «сахарный диабет 2 тип, инсулинозависимый, средней тяжести». Впервые сухость во рту, жажду, снижение массы тела стал отмечать 4,5 года назад (4,5) в возрасте 45 лет (45). Развитие заболевания ни с чем связать не может (0). За 4 года (4) похудел на 18 кг. Скорость снижения веса тела – 4,5 кг/год (4,5). Впервые повышение уровня гликемии до 18 ммоль/л (18) в сочетании с ацетонурией (3 усл. ед.) (3) установлено при обследовании по обращаемости (2) 4 года назад (4). На фоне приема гликлазида в максимальной дозе отмечалась кратковременная нестабильная компенсация. Через 4 года после диагностирования СД в связи со стабильной декомпенсацией переведен на инсулинотерапию. Больному был установлен предварительный диагноз – МПАДВ. С учетом анамнестических данных определены функции классификации:

$$FK_{\text{МПАДВ}} = 10,700 \cdot 2 + (-0,105) \cdot 0 + 0,556 \cdot 45 + 0,771 \cdot 4 + 0,219 \cdot 18 + 0,014 \cdot 4,5 + (-0,664) \cdot 0 + 0,146 \cdot 3 + (-0,796) \cdot 0,5 + 0,661 \cdot 18 - 29,899 = 35,531$$

$$FK_{\text{СД1}} = 12,754 \cdot 2 + 1,049 \cdot 0 + 0,423 \cdot 45 + 0,287 \cdot 4 + 0,111 \cdot 18 + 0,069 \cdot 4,5 + 3,163 \cdot 0 + 1,633 \cdot 3 + (-1,972) \cdot 0,5 + 0,846 \cdot 18 - 35,094 = 32,0573$$

$$FK_{\text{СД2}} = 9,049 \cdot 2 + (-0,568) \cdot 0 + 0,601 \cdot 45 + 0,779 \cdot 4 + (-0,067) \cdot 18 + 0,017 \cdot 4,5 + (-0,389) \cdot 0 + 0,613 \cdot 3 + (-1,140) \cdot 0,5 + 0,456 \cdot 18 - 25,786 = 30,808$$

$$FK_{\text{МПАДВ}} > FK_{\text{СД1}} > FK_{\text{СД2}}$$

В данном случае наибольший показатель функции классификации получен для МПАДВ. Больному были определены GAD ab, ICA ab, IA-2 ab. Выявленные положительные титры GAD ab, IA-2 ab та ICA, а также достижение компенсации углеводного обмена на фоне назначенной больному инсулинотерапии согласуются с результатами дискриминантного анализа и подтверждают наличие в данном случае МПАДВ.

Пример 2. Больной Б., 55 лет, поступил в клинику с диагнозом «сахарный диабет 2 тип, средней тяжести».

Диагноз установлен 5 лет назад (5) при отсутствии диабетических жалоб в возрасте 50 лет (50). Развитие заболевания связывает со стрессовой ситуацией (1). Масса тела в течение всего периода болезни стабильная (0). СД выявлен при случайном обследовании (1). Гликемия при установлении диагноза – 6,5 ммоль/л (6,5) при отсутствии ацетонурии (0). Впервые диабетические жалобы появились 1/2 года назад (0,5). На основании анамнестических данных вычислены функции классификации:

$$FK_{\text{МПАДВ}} = 10,700 \cdot 1 + (-0,105) \cdot 1 + 0,556 \cdot 50 + 0,771 \cdot 5 + 0,219 \cdot 0 + 0,014 \cdot 0 + (-0,664) \cdot 0 + 0,146 \cdot 0 + (-0,796) \cdot (-4,5) + 0,661 \cdot 6,5 - 29,899 = 20,211$$

$$FK_{\text{СД1}} = 12,754 \cdot 1 + 1,049 \cdot 1 + 0,423 \cdot 50 + 0,287 \cdot 5 + 0,111 \cdot 0 + 0,069 \cdot 0 + 3,163 \cdot 0 + 1,633 \cdot 0 + (-1,972) \cdot (-4,5) + 0,846 \cdot 6,5 - 35,094 = 15,679$$

$$FK_{\text{СД2}} = 9,049 \cdot 1 + (-0,568) \cdot 1 + 0,601 \cdot 50 + 0,779 \cdot 5 + (-0,067) \cdot 0 + 0,017 \cdot 0 + (-0,389) \cdot 0 + 0,613 \cdot 0 + (-1,140) \cdot (-4,5) + 0,456 \cdot 6,5 - 25,786 = 24,713$$

$$FK_{\text{СД2}} > FK_{\text{МПАДВ}} > FK_{\text{СД1}}$$

Полученный результат свидетельствует о наличии у больного СД2. При определении GAD ab, ICA ab, IA-2 ab установлены отрицательные титры всех трех видов антител. Достижение стойкой компенсации у данного больного на фоне приема пероральной сахароснижающей терапии также подтверждает результаты проведенного дискриминантного анализа.

У больных с подтвержденным диагнозом МПАДВ при определении всех трех видов антител (GAD ab, ICA ab, IA-2 ab) частота выявления положительного титра (изолированно и/или в сочетании с другими антителами) GAD ab составляла 74,1% случаев, ICA ab – 42,2% случаев, IA-2A ab – 81,9% случаев.

С учетом оценки результатов определения антител и на основании дальнейшего использования дискриминантного анализа установлено, что точность предлагаемого метода для выявления группы риска больных МПАДВ составляет 92,06%.

Выводы

1. К клиническим признакам, характерным для МПАДВ, помимо торпидной манифестации с ранним развитием инсулинозависимости отнесены: относительно частое выявление заболевания (у 27,69% больных) при случайном обследовании, постепенное снижение массы тела как в дебюте заболевания, так и на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов, уровень гликемии при выявлении – более 14 ммоль/л, возможно наличие эпизодов ацетонурии без развития, в отличие СД1, острых кетоацидотических состояний.
2. Применение дискриминантного анализа при изучении анамнестических данных позволяет дифференцированно подойти к оценке клинических проявлений манифестации заболевания у больных СД при установлении диагноза и с высокой достоверностью определить группу риска с вероятным наличием МПАДВ.

Данная модель доступна в клинической практике и может быть применена с использованием рассчитанных и представленных коэффициентов (табл. 4.).

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, связанных с данной рукописью.

Список литературы

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1):s5–s20. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S5>
2. Pozzilli P, Di Mario U. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.8.1460>
3. Rolandsson O, Norberg M, Nyström L, Söderberg S, Svensson M, Lindahl B, et al. How to diagnose and classify diabetes in primary health care: Lessons learned from the Diabetes Register in Northern Sweden (DiabNorth). *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2012;30(2):81–87. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.3109/02813432.2012.675565>
4. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М; 2011. 808 с. [Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention. Moscow; 2011. 808 p.]
5. Littorin B, Sundkvist G, Hagopian W, Landin-Olsson M, Lernmark A, Ostman J, et al. Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis of diabetes predict the need for insulin treatment. A cohort study in young adults whose disease was initially labeled as type 2 or unclassified diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(3):409–412. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.3.409>
6. Saicrian K, Salimbi. A Study on the Role of Genes of Innate Immunity in Type 1 Diabetes. *Stocholm*. 2010:69 p.
7. Шаповальянц ОС, Никонова ТВ. Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8. *Сахарный диабет*. 2011;(2):18–22. [Shapoval'yants OS, Nikonova TV. Diagnostic and prognostic value of autoantibodies for diabetes mellitus. A novel T1D autoimmunity target – zinc transporter 8 (ZnT8). *Diabetes mellitus*. 2011;(2):18–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5629>]
8. Bandurska-Stankiewicz E, Praszkiwicz I, Surdykowski L. Latent autoimmune diabetes in adults – LADA diabetes. *Diabetol Doswiad Klin*. 2006;6(4):173–181.
9. Rolandsson O, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: long live autoimmune diabetes! *Diabetologia*. 2010;53(7):1250–1253. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1713-0>

10. Никонова ТВ, Апанович ПВ, Пекарева ЕВ, Горелышева ВА, Степанова СМ, Тишина ЮВ, и соавт. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA). Сахарный диабет. 2011;(1):28–33. [Nikonova TV, Apanovich PV, Pekareva EV, Gorelysheva VA, Stepanova SM, Tishina JuV, et al. Immunogenetic characteristics of LADA. Diabetes mellitus. 2011;(1):28–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-6247>]
11. Никонова ТВ. Сахарный диабет 1 типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуно-генетические и гормонально-метаболические аспекты. Москва; 2011. 38 с. [Nikonova TV. Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes of adults (LADA): clinical, immunological and genetic and hormonal and metabolic aspects. Moscow; 2011. 38 p.]
12. Смирнова ОМ, Кононенко ИВ, Дедов ИИ. Гетерогенность сахарного диабета. Аутоиммунный латентный сахарный диабет у взрослых (LADA): определение, распространенность, клинические особенности, диагностика, принципы лечения. Сахарный диабет. 2008;(4):18–23. [Smirnova OM, Kononenko IV, Dedov II. Heterogeneity of diabetes. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): definition, prevalence, clinical features, diagnosis, treatment principles. diabetes mellitus. 2008;(4):18–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-2008-4>]
13. Brahmkshatriya PP, Mehta AA, Saboo BD, Goyal RK. Characteristics and Prevalence of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). ISRN Pharmacology. 2012;2012:580202. DOI: <http://dx.doi.org/10.5402.2012.580202>
14. Furlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A Clinical Screening Tool Identifies Autoimmune Diabetes in Adults. Diabetes Care. 2006;29(5):970–975. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc05-2101>
15. Юнкеров ВИ, Григорьев ФГ. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Санкт-Петербург; 2002. 266 с. [Junkеров VI, Grigor'ev FG. Mathematical and statistical analysis of medical research data. St. Petersburg; 2002. 266 p.]
16. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере. Санкт-Петербург. 2003:688 с. [Borovikov V. STATISTICA. Art computer data analysis. St. Petersburg; 2003. 688 p.]

Тихонова Татьяна Михайловна

к.м.н., ст.н.с. отделения возрастной эндокринологии, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков
E-mail: tanya_tykhonova@mail.ru