

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний  
ендокринологічний журнал**

**Международный  
эндокринологический журнал**

**International  
journal of endocrinology**

**Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal**

**Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал**

**Заснований у вересні 2005 року**

**Періодичність виходу: 8 разів на рік**

**Том 15, № 3, 2019**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus

***Імпакт-фактор РІНЦ: 0,227***



journals.urau.ua



## Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 15, № 3, 2019

DOI: 10.22141/2224-0721.15.3.2019

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

*Буковинський державний медичний університет,  
Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією  
*Купріненко Н.В.*

Адреса для звертань:

*Із питань передплати:*

info@mif-ua.com,  
тел. +38 (044) 223-27-42,  
+38 (067) 325-10-26

*З питань розміщення реклами  
та інформації про лікарські засоби:*

reclama@mif-ua.com,  
office@zaslavsky.kiev.ua  
selezneva@mif-ua.com  
v\_ilijna@ukr.net

*Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 15.04.2014 р. № 455.*

*Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня акредитації «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України від 25.04.2019 р., протокол № 9.*

*Українською, російською та англійською мовами*

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 19313-9/113ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 06.09.2012 р.*

*Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 12,79  
Зам. 2019-iej-99. Тираж 3000 прим.*

Адреса редакції:  
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна  
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42  
E-mail: medredactor@i.ua

*(Тема: До редакції «Міжнародного  
ендокринологічного журналу»  
<http://iej.zaslavsky.com.ua>*

Видавець Заславський О.Ю.  
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»  
вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

**ПАНЬКІВ Володимир Іванович**

Науковий редактор

**БОЙЧУК Тарас Миколайович**

Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)
Большова О.В. (Київ)	Свириденко Н.Ю. (Москва, Російська Федерація)
Бондаренко В.О. (Харків)	Шестакова М.В. (Москва, Російська Федерація)
Власенко М.В. (Вінниця)	Prof. Agaçi Feçor (Тірана, Албанія)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Prof. Alekna Vilmantas (Вільнюс, Литва)
Гончарова О.А. (Харків)	Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Prof. Holick M. (Бостон, США)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Кравченко В.І. (Київ)	Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Кравчун Н.О. (Харків)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Лучицький Є.В. (Київ)	Prof. Tatoń J. (Варшава, Польща)
Пасечко Н.В. (Тернопіль)	Prof. Tkáč I. (Košice, Slovakia)
Пашковська Н.В. (Чернівці)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
Перцева Н.О. (Дніпро)	Prof. Zimmet P. (Мельбурн, Австралія)
Полторац В.В. (Харків)	
Попова В.В. (Київ)	
Сергієнко В.О. (Львів)	
Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)	
Соколова Л.К. (Київ)	
Урбанович А.М. (Львів)	
Хижняк О.О. (Харків)	
Юзвенко Т.Ю. (Київ)	
Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Республіка Узбекистан)	
Мельниченко Г.А. (Москва, Російська Федерація)	

Відповідальні секретарі:

**ПАВЛУНИК Іван Іванович,  
ПАНЬКІВ Іван Володимирович**

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2019  
© Заславський О.Ю., 2019



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed  
practical-scientific journal of endocrinology*

**Volume 15, № 3, 2019**

DOI: 10.22141/2224-0721.15.3.2019

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,  
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

*Kuprinenko N.V.*

Correspondence addresses:

**Subscription department:**

info@mif-ua.com,  
Tel. +38 (044) 223-27-42,  
+38 (067) 325-10-26

**Advertising and Drug Promotion Department**

reclama@mif-ua.com,  
office@zaslavsky.kiev.ua  
selezneva@mif-ua.com  
v\_iliyina@ukr.net

*The journal is entered into the list of specific scientific publications  
of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis.  
Order of Ministry of Health of Ukraine dated 15/04/2014 № 455.*

*Recommended for publication and circulation via the Internet on  
the resolution of Scientific Council of State Higher Education Insti-  
tution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health  
of Ukraine» (25.04.2019, Protocol № 9).*

*In Ukrainian, Russian and English*

*Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State  
Registration Service of Ukraine 06/09/2012*

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 12,79  
Order 2019-iej-99. Circulation 3000.*

Editorial office address:  
P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107  
Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42  
E-mail: medredactor@i.ua

*(Subject: Editorial board  
of the International Journal of Endocrinology)*  
<http://iej.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.  
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107  
Publishing entity certificate  
ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.  
Alchevskyykh str., 2, Kharkiv, 61002

## Editor-in-Chief

*Volodymyr Ivanovych PANKIV*

## Science Editor

*Taras Mykolaiovych BOYCHUK*

## Editorial Board

- |   |  |
|---|--|
| <b>Bobyriova L.Ye.</b> (Poltava)                              | <b>Mokhort T.V.</b><br>(Minsk, Belarus)                    |
| <b>Bolshova O.V.</b> (Kyiv)                                   | <b>Sviridenko N.Yu.</b><br>(Moscow, Russian<br>Federation) |
| <b>Bondarenko V.O.</b> (Kharkiv)                              | <b>Shestakova M.V.</b><br>(Moscow, Russian<br>Federation)  |
| <b>Vlasenko M.V.</b> (Vinnytsia)                              | <b>Prof. Agaçi Feçor</b><br>(Tirana, Albania)              |
| <b>Gendeleka H.F.</b> (Odesa)                                 | <b>Prof. Alekna Vilmantas</b><br>(Vilnius, Lithuania)      |
| <b>Goncharova O.A.</b> (Kharkiv)                              | <b>Prof. Czupryniak L.</b><br>(Warsaw, Poland)             |
| <b>Zelinska N.B.</b> (Kyiv)                                   | <b>Prof. Holick M.F.</b><br>(Boston, USA)                  |
| <b>Kyryliuk M.L.</b> (Kyiv)                                   | <b>Prof. Mascarenhas R.</b><br>(Lisbon, Portugal)          |
| <b>Komisarenko Yu.I.</b> (Kyiv)                               | <b>Prof. Mota M.</b><br>(Craiova, Romania)                 |
| <b>Kravchenko V.I.</b> (Kyiv)                                 | <b>Prof. Radzevičienė L.</b><br>(Kaunas, Lithuania)        |
| <b>Kravchun N.O.</b> (Kharkiv)                                | <b>Prof. Standl E.</b><br>(Munich, Germany)                |
| <b>Luchytskyi Ye.V.</b> (Kyiv)                                | <b>Prof. Tatoń J.</b><br>(Warsaw, Poland)                  |
| <b>Pasiechko N.V.</b> (Ternopil)                              | <b>Prof. Tkáč I.</b><br>(Košice, Slovakia)                 |
| <b>Pashkovska N.V.</b> (Chernivtsi)                           | <b>Prof. Yki-Järvinen H.</b><br>(Helsinki, Finland)        |
| <b>Pertseva T.O.</b> (Dnipro)                                 | <b>Prof. Zimmet P.</b><br>(Melbourne, Australia)           |
| <b>Poltorak V.V.</b> (Kharkiv)                                |  |
| <b>Popovs V.V.</b> (Kyiv)                                     |  |
| <b>Serhiyenko V.O.</b> (Lviv)                                 |  |
| <b>Skrypnyk N.V.</b><br>(Ivano-Frankivsk)                     |  |
| <b>Sokolova L.K.</b> (Kyiv)                                   |  |
| <b>Urbanovych A.M.</b> (Lviv)                                 |  |
| <b>Khyzhniak O.O.</b> (Kharkiv)                               |  |
| <b>Yuzvenko T.Yu.</b> (Kyiv)                                  |  |
| <b>Ismailov S.I.</b><br>(Tashkent, Republic<br>of Uzbekistan) |  |
| <b>Melnichenko G.A.</b><br>(Moscow, Russian<br>Federation)    |  |

## Executive secretaries

*Ivan Ivanovych PAVLUNYK,  
Ivan Volodymyrovych PANKIV*

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2019  
© Zaslavsky O.Yu., 2019

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116

Пашковська Н.В.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

## Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA): сучасний погляд на проблему

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(3):272-280. doi: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116

**Резюме.** У лекції подані сучасні відомості щодо латентного автоімунного діабету у дорослих (LADA). Наведені дані літератури щодо епідеміології, чинників і механізмів розвитку, клінічних особливостей цього захворювання. Виділені та охарактеризовані можливі варіанти перебігу LADA. Розкриті питання діагностичних особливостей, диференційної діагностики та зазначені перспективи лікування.

**Ключові слова:** латентний автоімунний діабет у дорослих; LADA; цукровий діабет

### Вступ

Останнім часом з'являється все більше доказів генетичної та фенотипової гетерогенності цукрового діабету (ЦД), яка виходить за межі двох основних класичних типів, що вказує на доцільність перегляду класифікації і розробки персоніфікованих підходів до діагностики та лікування цього захворювання [1]. Яскравим прикладом такої гетерогенності є латентний автоімунний діабет у дорослих.

Більше 30 років тому був відкритий незвичайний тип діабету, який не вписувався в картину ні 1-го (ЦД1), ні 2-го типу (ЦД2). Так, L.C. Groop et al. [2] в 1986 році повідомили про групу хворих на ЦД2, у яких, незважаючи на наявність підвищення антитіл до антигенів острівцевого апарату підшлункової залози, зберігалась функція β-клітин. Автори назвали захворювання латентним діабетом 1-го типу.

До цього в інших дослідженнях було показано, що майже кожен десятий пацієнт з ЦД2 є серопозитивним щодо антитіл до острівцевих антигенів, має незадовільні результати лікування пероральними гіпоглікемізуючими препаратами і потребує раннього призначення інсуліну [3].

Спочатку цей різновид захворювання назвали діабетом 3-го типу, але після детального вивчення дійшли висновку, що більш коректно було б назвати його діабетом 1,5 через наявність поєднання ознак ЦД1, так і ЦД2. На сьогодні цей епонім продовжує періодично використовуватись, але є неформальним.

Пізніше T. Tuomi et al. [5] і P.Z. Zimmet et al. [6], зважаючи на особливості цієї повільно прогресуючої форми автоімунного діабету, що тривалий час не потребує інсуліну, запропонували термін «латентний автоімунний діабет у дорослих» (Latent Autoimmune Diabetes in Adults — LADA).

Було з'ясовано, що частка пацієнтів із ЦД2 та наявністю антитіл до острівцевих антигенів є досить високою. Зокрема, за результатами відомого дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [7], 12 % пацієнтів із перебігом захворювання, подібним до ЦД2, мали позитивні антитіла до антигенів β-клітин підшлункової залози.

### Визначення

На сьогодні визначення LADA не є офіційно прийнятим і продовжує обговорюватись. Згідно з формулюванням, запропонованим L.C. Groop et al. [8], латентний автоімунний діабет у дорослих — автоімунний діабет, що характеризується наявністю в крові антитіл до декарбоксілази глутамінової кислоти (GADA), діагностованих у дорослих осіб віком старше 35 років.

LADA відносять до ЦД1, який розвивається в дорослому віці і має латентний перебіг [9]. Цей різновид діабету розглядається як гетерогенне захворювання, що характеризується менш інтенсивним автоімунним процесом і широким клінічним фенотипом порівняно з класичним ЦД1 і може мати

клінічні ознаки двох основних типів діабету. LADA часто помилково діагностується як ЦД2, оскільки, по-перше, захворювання виникає в дорослому віці і, по-друге, пацієнти тривалий час не потребують інсулінотерапії, у той час як визначення автоантитіл до острівцевих антигенів у такої категорії хворих здійснюється рідко [10, 11].

Останніми роками науковці вказують на доцільність запровадження альтернативних назв для цього варіанту діабету. Зокрема, використовується термін «повільно прогресуючий інсулінозалежний діабет 1-го типу» (Slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus — SPIDDM). З огляду на те, що не в усіх GADA-позитивних осіб з діабетом дорослих з часом виникає потреба в інсуліні, виділяють два підтипи захворювання: NIR-SPIDDM (Non Insulin Requiring SPIDDM) — для пацієнтів, які не потребують інсулінотерапії > 5 років, та IR-SPIDDM (Insulin Requiring SPIDDM) — для осіб, в яких із часом розвивається потреба в інсуліні [12].

Однак, незважаючи на те, що пацієнти із SPIDDM на відміну від LADA не завжди з часом потребують інсулінотерапії, на думку P. Pozzilli та S. Pieralice [13], ці терміни слід вважати синонімами, оскільки обидва вони ідентифікують тип діабету, що має автоімунну природу і вимагає призначення інсулінотерапії при виникненні потреби у подальшому.

Існують повідомлення про випадки латентного автоімунного діабету у дітей, у яких діагностовано антитіла до острівців без інсулінової залежності із повільним прогресуванням недостатності β-клітин у подальшому. Такий варіант захворювання одні автори називають LADY-подібним (Latent Autoimmune Diabetes In The Young), інші — LADC (Latent Autoimmune Diabetes In Children). При цьому зазначається, що, з огляду на факт зростаючої поширеності ожиріння серед дітей, оцінка антитіл до острівців для цієї вікової категорії буде набувати все більшої важливості [14].

## Епідеміологія

Як показали результати епідеміологічних досліджень, проведених у різних країнах, LADA є достатньо поширеним різновидом діабету. На користь цього може свідчити висока частота ЦД1 в осіб старше 30 років. Зокрема, в Італії захворюваність на ЦД1 у пацієнтів віком від 30 до 49 років така сама, як і у підлітків від 15 до 19 років [15].

На сьогодні вважається, що поширеність LADA перебуває в межах від 2 до 12 % серед всіх випадків діабету у дорослого населення [13].

Особливо високою є частота LADA серед населення європейських країн. Зокрема, в дослідженні UKPDS25 майже у кожного десятого з 3672 хворих на ЦД віком від 25 до 65 років виявлені підвищені титри до GADA та/або антитіл до автоантигенів острівцевих клітин білкової тирозинфосфатази (IA-2) [7]. При цьому серед пацієнтів, у яких захворювання розпочалося у віці від 25 до 34 років, антитіл-позитивним виявився кожен третій пацієнт, у той час як частота реєстрації антитіл серед тих, хто захворів у віці від 55 до 65 років, становила тільки 7 %.

За результатами аналізу бази даних (майже 65 тис. осіб) норвезького масштабного дослідження HUNT (Nord-Trøndelag Health), частка GADA-позитивних осіб серед дорослих пацієнтів з діабетом досягає 10 % [16].

Натомість у великому популяційному дослідженні NIRAD (Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes), проведеному в Італії, до якого було залучено 5330 пацієнтів з ЦД, кількість GADA та/або IA-2-позитивних осіб становила лише 5 % від усіх випадків ЦД2 [17].

Серед населення азіатських країн частота LADA, за результатами популяційних досліджень, становить 5–6 % [18, 19], водночас є нижчою серед афроамериканців, латиноамериканців та жителів арабських регіонів [20, 21].

Таким чином, поширеність LADA відрізняється серед населення різних країн і, вочевидь, залежить від етнічної належності, способу життя і методичних підходів, які використовували різні дослідники [13].

## Механізми розвитку

Про складний і специфічний механізм розвитку LADA свідчить його виражена гетерогенність за генетичними, фенотиповими та імунологічними ознаками.

Дослідження генетичної природи LADA показало, що він більше подібний до автоімунного ЦД1 (ЦД1a), але при цьому захворюванні також мають місце детермінанти, пов'язані з ЦД2. Зокрема, встановлено, що генетична подібність до ЦД1 пов'язана з HLA, генами INS VNTR (Variable Number Tandem Repeat) і PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 22) [22–24].

Показано, що LADA асоціюється з такими генами високого ризику ЦД1, як HLA-DR3, -DR4, та алелями DQB1\*0302 і DQB1\*0201 HLA, водночас частота їх зменшується із віком початку захворювання і є нижчою при LADA порівняно з ЦД1 [23, 24]. Схожі відмінності між LADA і ЦД1 встановлено для генів PTPN22 та INS VNTR [24, 25]. Також незалежним предиктором ризику LADA визнані CTLA-4 +49 GG- або AG-генотипи [26].

З іншого боку, гени DR2 і DQB1\*0602, які вважаються протективними щодо розвитку автоімунного діабету, частіше виявляються при LADA, ніж при ЦД1. Вочевидь саме тому, на відміну від ЦД1, для LADA характерний латентний перебіг [27, 28].

Таким чином, особливості повільної автоімунної деструкції β-клітин при LADA зумовлені генетично. Водночас, на відміну від ЦД1, в патогенезі LADA відіграє роль спадково детермінована неавтоімунна дисфункція β-клітин. Зокрема, показано, що у пацієнтів з LADA підвищена частота генотипів, пов'язаних з ЦД2, а саме асоціація з СТ/ТТ-поліморфним маркером rs7903146 гена TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2) [29], що впливає

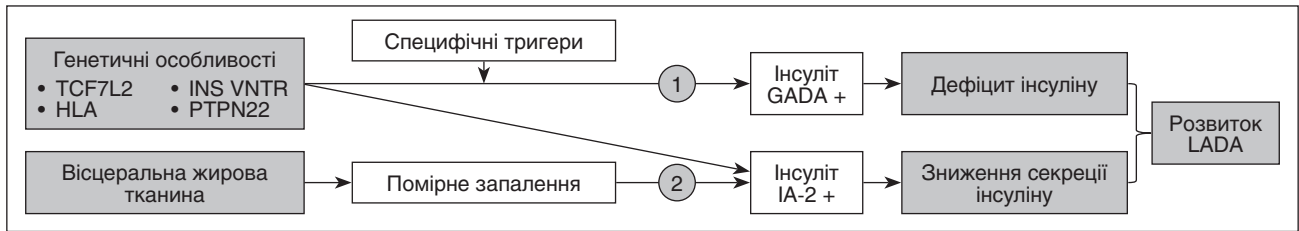


Рисунок 1. Потенційні патогенетичні механізми розвитку LADA [13, 30]

на проліферацію, активність і диференціювання  $\beta$ -клітин. З іншого боку, з огляду на те, що для LADA характерна більша маса тіла, ніж при ЦД1, помірне системне запалення, зумовлене надлишком вісцеральної тканини, може спричиняти латентний аутоімунний процес, що характеризується позитивністю аутоантитіл IA-2 із втратою функції  $\beta$ -клітин та зниженням секреції інсуліну [13, 30] (рис. 1).

Отже, хворі з LADA можуть поділяти генетичні ознаки як ЦД1, так і ЦД2, з чим пов'язана велика варіабельність швидкості деструкції  $\beta$ -клітин підшлункової залози, інсулінорезистентності та аутоімунітету [22]. Останній характеризується позитивністю аутоантитіл до острівцевих антигенів підшлункової залози. При цьому лімфоїдна інфільтрація острівців (інсуліт) спричиняє прогресуючу загибель  $\beta$ -клітин, яка відбувається повільніше, ніж при ЦД1 [13, 22], на користь чого свідчить більш поступове та менш суттєве зниження рівня С-пептиду [31].

До основних імунологічних маркерів ЦД відносять GADA, антитіла до інсуліну, білкової тирозинфосфатази IA-2 (IA-2A) та аутоантитіла ізоформи 8 (ZnT8). Водночас антитіла до острівцевих клітин, з якими пов'язують деструкцію  $\beta$ -клітин, виявляють в основному при ЦД1, у той час як для LADA у більшості випадків характерно підвищення GADA, що є маркерами інсуліту [7, 17, 32].

Таким чином, LADA притаманні патологічні ознаки як ЦД1, так і ЦД2. Розподіл чинників, таких як аутоімунітет, інсулінорезистентність та функція  $\beta$ -клітин, при цих варіантах діабету наведений на рис. 2.

### Клінічні і діагностичні особливості

Відповідно до рекомендацій Immunology of Diabetes Society [34], виділяють *три основні критерії LADA*:

- вік дебюту старше 30 років;
- наявність принаймні одного з наступних видів антитіл — GADA, ICA, IAA, IA-2 (незалежно від титру, числа або епітопної специфічності);
- відсутність потреби в інсуліні протягом перших шести місяців маніфестації.

До *додаткових діагностичних критеріїв LADA* відносять:

- низький базальний і стимульований рівень С-пептиду;
- поєднання LADA з іншими аутоімунними захворюваннями;
- присутність HLA алелей високого ризику щодо ЦД1 [8].

Проте питання діагностичних критеріїв LADA залишається дискусійним через генетичну, фенотипову та імунологічну гетерогенність, високу варіабельність швидкості загибелі  $\beta$ -клітин та різні ступені резистентності до інсуліну та аутоімунітету [13, 35]. Можливість чіткої діагностики LADA також обмежена через значну неоднорідність захворювання внаслідок перекриття ознак ЦД1 і ЦД2 з домінуванням тих чи інших симптомів (рис. 3).

При цьому деякі випадки захворювання можуть нагадувати ЦД1 (низький індекс маси тіла (ІМТ), асоціація з аутоімунними захворюваннями), у той час як інші — мати багато спільних ознак з ЦД2 (абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія тощо).

З огляду на це на даний час немає чітких офіційних діагностичних рекомендацій для LADA, а зазначені вище критерії періодично ставляться під сумнів.

Дані щодо ускладнень LADA малочисельні, а результати досліджень, які були проведені для вивчення цієї проблеми, є доволі суперечливими.

Зокрема, за результатами одних досліджень, частота мікросудинних ускладнень (нефропатії, ретинопатії) при тривалості LADA < 5 років є меншою, ніж у відповідних пацієнтів з ЦД2 [44, 45]. Це по-

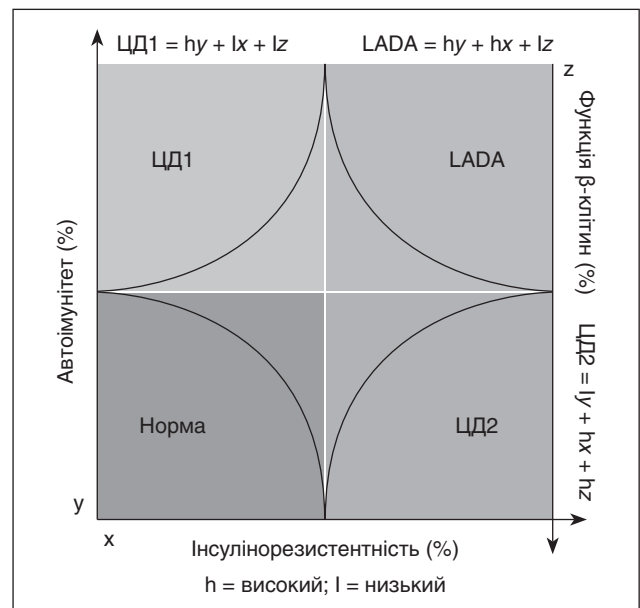
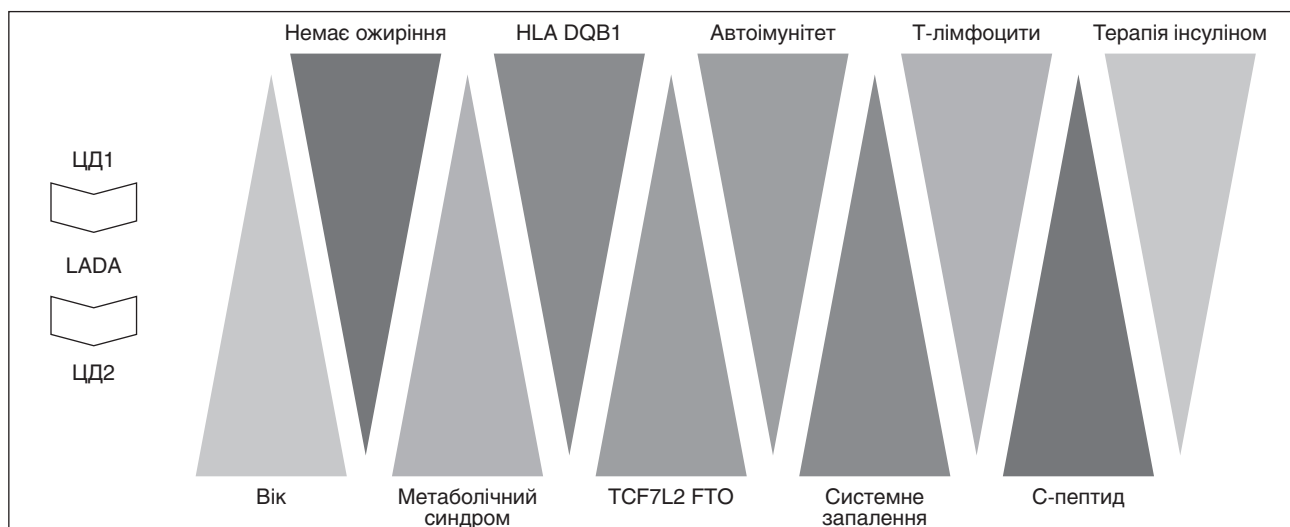


Рисунок 2. Патогенетичні механізми та їх взаємозв'язок при ЦД1, ЦД2 і LADA (адаптовано з Maddaloni E., Pozzilli P. [33])



**Рисунок 3. Відмінності LADA від основних типів ЦД [35]**

яснюється тим, що останній пізніше діагностується через менш виражену клінічну симптоматику. Також є дані, що в осіб з LADA, які хворіють понад 5 років, більший ризик розвитку та прогресування нейропатії, ніж при ЦД2 [46]. Натомість інші дослідники не встановили різниці у частоті мікросудинних ускладнень між LADA і ЦД2 [32, 47]. Також не виявлено статистично значущих відмінностей щодо макросудинних ускладнень (ішемічної хвороби серця, гострих порушень мозкового кровообігу, загальної смертності та серцево-судинної смертності) [48, 49], втратою кісткової маси і ризиком переломів [50].

Як вже зазначалося, за клінічним перебігом LADA більше подібний до ЦД2, водночас існують певні розбіжності, серед яких основними є: початок захворювання у віці до 50 років; виражена симптоматика ЦД (поліурія, полідипсія, втрата маси тіла); ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>; наявність аутоімунних захворювань у пацієнта або в його родині [36].

Відмінності клінічних та генетичних особливостей LADA і ЦД2 наведені у табл. 1.

Порівняно з ЦД2 у пацієнтів з LADA не тільки рідше реєструється надлишкова маса тіла та ожиріння, а й інші складові метаболічного синдрому, зокрема співвідношення окружності талії

**Таблиця 1. Відмінності клінічних і генетичних особливостей LADA і ЦД2 [13]**

Показник	LADA	ЦД2
Вік на момент діагностування	> 30 років	Зрілий вік (рідше раніше)
Сімейний анамнез діабету	Негативний або позитивний	Часто позитивний
Асоціація з HLA	Підвищена	Помірно підвищена
Початок	Субклінічний (рідко гострий)	Безсимптомний/субклінічний
Частота хронічних ускладнень на момент діагностування	Низька	Висока
Ризик гострих ускладнень на момент діагностування	Низький	Помірне збільшення
С-пептид на момент діагностування	Зменшений, але все ще можна виявляти	Нормальний або підвищений
Автоімунітет	Помірне підвищення	Відсутній
Кетоз	Рідко	Рідко
Інсулінорезистентність	Підвищена/відсутність змін	Підвищена
β-клітинна функція	Знижена	Підвищена або нормальна
Потреба в інсуліні	Через > 6 місяців після діагностики	Відсутня або через роки після діагностики
Індекс маси тіла	Нормальний (рідше надлишкова маса тіла або ожиріння)	Надлишкова маса тіла або ожиріння
Серцево-судинний ризик	Підвищений	Підвищений
Ліпідний профіль	Нормальний або гіпертригліцеридемія	Часто гіпертригліцеридемія та/або гіперхолестеринемія

та окружності стегон, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія тощо [32]. З іншого боку, як показують результати досліджень, LADA часто діагностується у пацієнтів з надлишковою масою тіла або навіть з морбідним (ІМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) ожирінням [37]. При цьому прояви метаболічного синдрому частіше трапляються у пацієнтів з LADA, ніж з класичним ЦД1 [38].

Таким чином, частота і ступінь прояву ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії при LADA посідають проміжні позиції, зокрема є вищими, ніж при ЦД 1, але нижчими, ніж при ЦД2 [39].

Основні розбіжності між LADA і ЦД2 наведені у табл. 2.

Як вже зазначалося, LADA характеризується великою фенотиповою неоднорідністю, що зумовлено різними ступенями аутоімунітету й інсулінорезистентності.

З огляду на це деякі науковці виділяють 2 основні підтипи LADA:

- LADA 1 — більше подібний до ЦД1, характерні високі титри антитіл до острівцевих антигенів;
- LADA 2 — переважають ознаки ЦД2, низькі титри антитіл.

Показано, що пацієнти з високими (> 32 IU) титрами GADA (LADA 1) мають більше фенотипових ознак ЦД1: низькі рівні С-пептиду, вищі показники HbA<sub>1c</sub>, низький ІМТ, схильність до кетозу, меншу поширеність метаболічного синдрому та його компонентів порівняно з пацієнтами з низькими титрами (≤ 32 IU) (LADA 2), у яких спостерігалася клінічна картина, характерна для ЦД2 [17].

Залежність фенотипу LADA від титру антитіл підтверджується результатами досліджень, в яких встановлено, що високі титри GADA асоціюються з інтенсивністю імунної відповіді [7], більш низькими рівнями С-пептиду [40] та вираженим дефіцитом інсуліну [17]. При цьому пацієнти з високими титрами GADA мають генетичні детермінанти ЦД1 (поліморфізм гена RPN22 C1858T) [41], а з нижчими — ЦД2 (поліморфні маркери гена TCF7L2) [42]. Також показано, що високі титри GADA асоціюються з профілем більш тяжкого аутоімунітету, зокрема у таких пацієнтів частіше реєструється носійство до інших органоспецифічних аутоантитіл (тиреоїдної пероксидази, 21-гідроксилази, тканинної трансглютамінази та парієтальних клітин шлунка) [43].

Водночас не тільки титр, але й різні варіанти позитивності антитіл можуть впливати на клінічні особливості хворих на LADA. Існують докази того, що високі титри GADA асоціюються з варіантом LADA, фенотипово подібним до ЦД1, у той час як за носійства антитіл до IA-2A перебіг захворювання більш подібний до ЦД2 [21].

На переконання деяких авторів, встановлення підвищеного титру антитіл до острівцевих антигенів є визначальним в діагностиці LADA і в ідеалі разом з дослідженням С-пептиду плазми повинно здійснюватися всім пацієнтам з вперше виявленим ЦД2. Це дозволило б своєчасно визначитися з правильною тактикою лікування захворювання і запобігти розвитку ускладнень. Водночас, зважаючи на неможливість широкого запровадження подібного скринінгу, рекомендується визначення антитіл до GADA пацієнтам із вперше ви-

**Таблиця 2. Відмінності клінічних та генетичних особливостей LADA і ЦД1 [13]**

Показник	LADA	ЦД1
Вік на момент діагностування	> 30 років	Дитячий/підлітковий (рідше у дорослому віці)
Сімейний анамнез діабету	Негативний або позитивний	Негативний або позитивний
Асоціація з HLA	Підвищена	Значно зростає
Початок	Субклінічний (рідко гострий)	Гострий
Наявність хронічних ускладнень на момент діагностування	Низька частота	Низька частота
Ризик гострих ускладнень при діагностиці	Низький	Підвищений
С-пептид при діагностиці	Зменшений, але все ще виявляється	Не виявляється (рідше зменшений)
Аутоімунітет	Помірне підвищення	Значне підвищення
Кетоз	Рідко	Рідко
Інсулінорезистентність	Помірне зростання	Відсутня (рідше зростання)
β-клітинна функція	Знижена (–)	Втрата функції
Потреба в інсуліні	> 6 місяців після діагностики	На момент діагностики
Індекс маси тіла	Нормальний (рідше надлишкова маса тіла або ожиріння)	Нормальний (або дефіцит маси тіла)
Серцево-судинний ризик	Підвищений	Підвищений
Ліпідний профіль	Нормальний або гіпертригліцеридемія	Переважно нормальний



явленим діабетом з високим ризиком LADA, а саме за наявності двох або більше з наступних ознак: вік < 50 років, ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>, виражені симптоми гіперглікемії в дебюті, автоімунні захворювання у пацієнта або у членів його родини. Також рекомендується визначення С-пептиду з подальшим визначенням антитіл до GADA при встановленні його зниження особам з помірним ризиком LADA (за наявності однієї з вищезазначених ознак) [51] (рис. 4).

**Лікування**

Загальновизнаних рекомендацій щодо лікування пацієнтів з LADA на сьогодні не існує. Саме тому захворювання, як правило, лікують як ЦД2, що сприяє швидкому розвитку потреби в інсулінотерапії та є особливо небезпечним для пацієнтів з так званим LADA-1, у яких перебіг подібний до ЦД1 [30, 32].

На думку S. Pieralice та P. Pozzilli [51], правильна терапевтична стратегія для пацієнтів з LADA повинна бути спрямована на збереження залишкової β-клітинної функції, а також покращення метаболічного контролю для зменшення ризику хронічних ускладнень.

З огляду на розвиток інсулінової недостатності, логічним було б призначення пацієнтам з LADA

секретагогів інсуліну. Проте застосування препаратів сульфонілсечовини при цьому різновиді діабету виявилось малоефективним і призводило до погіршення метаболічного контролю та поступового зниження функції β-клітин порівняно з хворими, які отримували інсулінотерапію [52, 53]. Зокрема, у 60 % пацієнтів з LADA, які отримували препарати сульфонілсечовини, упродовж двох років виникла потреба в інсуліні [54], тобто подібна терапія фактично прискорює прогресування виснаження β-клітин і необхідність ранньої ініціації інсуліну.

Оскільки частина пацієнтів з LADA мають певну ступінь резистентності до інсуліну та прояви метаболічного синдрому, аргументованою є також терапія сенситаїзерами інсуліну, зокрема метформіном, який покращує периферичну дію інсуліну і тим самим опосередковано захищає β-клітини від безперервної гіперстимуляції його звільнення. Водночас можливий потенційний ризик лактацидозу у пацієнтів з прогресуючою недостатністю інсуліну [55].

На сьогодні найбільш патогенетично обґрунтованим і ефективним методом лікування LADA, що дозволяє покращити метаболічний контроль на тлі збереження β-клітинної функції, вважають інсулінотерапію, що демонструє ефективність незалежно

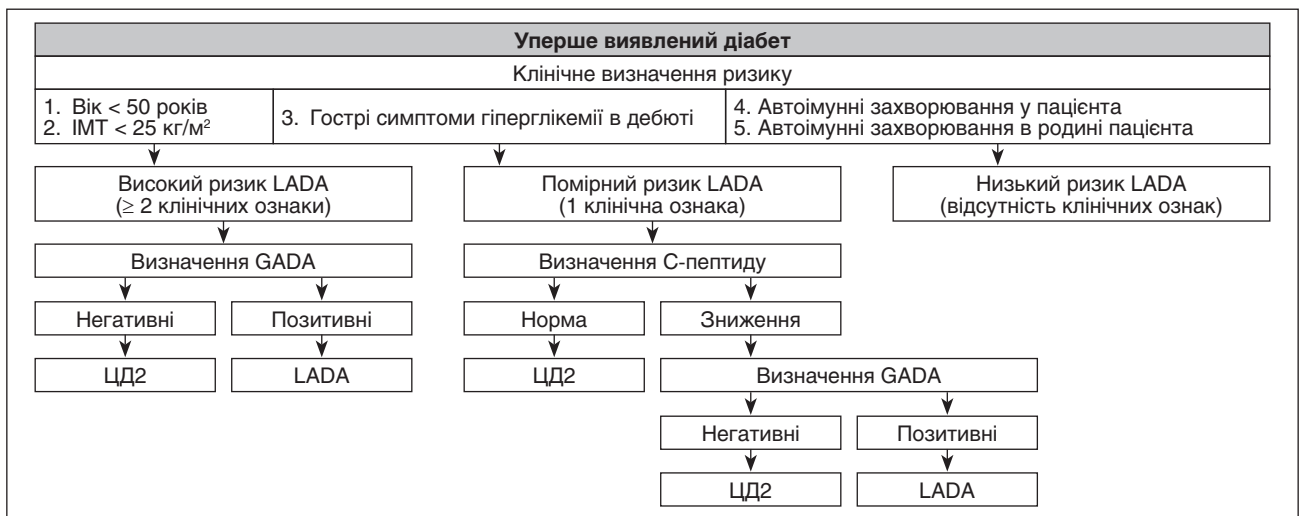


Рисунок 4. Алгоритм діагностики LADA [51]

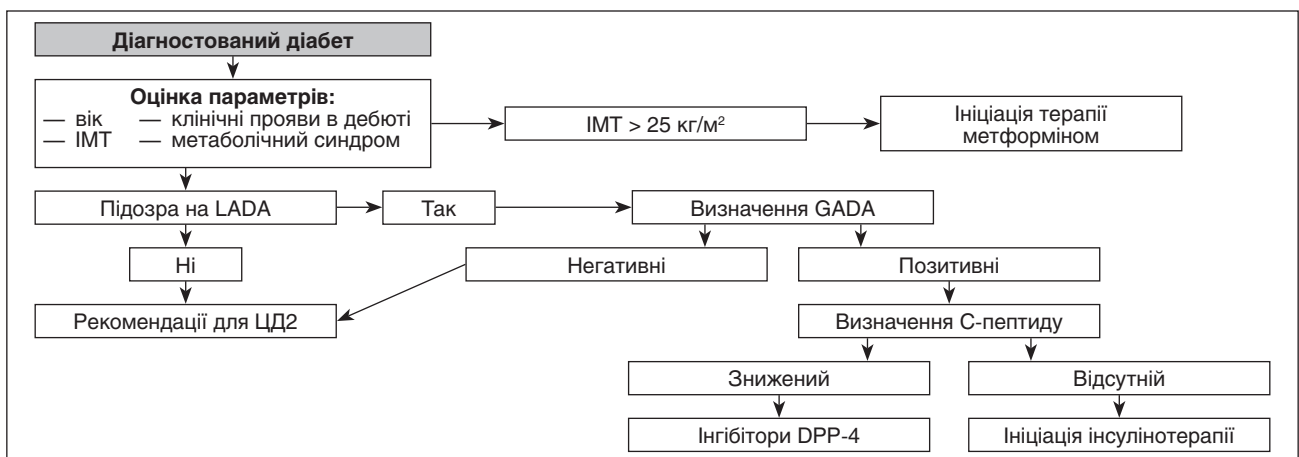


Рисунок 5. Алгоритм лікування LADA [13]

від рівня ендогенної секреції інсуліну та зменшує ступінь прояву інсуліту [30, 56].

Останніми роками з'явилися дослідження, які продемонстрували позитивні результати застосування інкретиномодуляторів в лікуванні LADA.

Так, продемонстрована ефективність інгібіторів дипептидилпептидази-4 (DPP-4), зокрема ситагліптину, лінгліптину та саксагліптину [57–59]. Зазначається, що однією з основних переваг такої терапії є збереження функції  $\beta$ -клітин і навіть підвищення рівня С-пептиду.

Також обговорюється питання ефективності застосування аналогів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) у лікуванні LADA. Зокрема, P. Pozzilli et al. [60] у GADA-позитивних хворих на ЦД2 на тлі застосування дулогліптину встановили зменшення HbA<sub>1c</sub> на тлі відновлення  $\beta$ -клітинної функції. Автори відзначають безпечність такої терапії з огляду на низьку частоту епізодів гіпоглікемії.

На сьогодні вивчається питання ефективності комбінації препаратів інсуліну з інкретиномодуляторами. Зокрема, показано, що додавання до інсулінотерапії препаратів GLP-1 при LADA не тільки ефективно покращує показники вуглеводного обміну, але й дозволяє зменшити добові дози інсуліну і, на думку дослідників, може уповільнити прогресування аутоімунного ЦД і подовжити ремісію [61].

Алгоритм лікування LADA, запропонований P. Pozzilli та S. Peralice [13], наведений на рис. 5.

Також розглядаються можливості імуномодуляторної терапії LADA в аспекті збереження функціональної активності  $\beta$ -клітин протягом тривалого часу. Зокрема, встановлений певний позитивний ефект від застосування аналогів пептиду HSP60 (DiaPer277) та препаратів на основі анти-CD3-моноклональних антитіл [62, 63].

Важливим є той факт, що значна гетерогенність LADA вимагає персоніфікованого підходу до терапії даного варіанту діабету [30]. З огляду на це набуває особливої актуальності відомий принцип, проголошений Гіппократом, що «лікувати потрібно не хворобу, а хворого».

Таким чином, на сьогодні накопичено чимало відомостей щодо механізмів розвитку, клінічних особливостей, діагностики та лікування LADA, водночас відсутні офіційні рекомендації щодо ведення пацієнтів з цим різновидом діабету.

Більшість науковців наголошує на тому, що настав час для нового визначення LADA [10, 13, 33, 64]. На думку T. Koufakis et al. [10], завдання майбутніх досліджень у цій галузі полягає у розробці нових маркерів, здатних ефективно ідентифікувати різні кластери діабету, забезпечуючи раціональний вибір для індивідуалізованих методів лікування, які спрямовані на унікальні механізми порушення обміну речовин у кожного пацієнта, що, можливо, стане підґрунтям до створення нової системи класифікації діабету.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-369. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30051-2.
2. Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes.* 1986 Feb;35(2):237-41. doi: 10.2337/diab.35.2.237.
3. Irvine WJ, McCallum CJ, Gray RS, Duncan LJ. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycaemic agents. *Lancet.* 1977 May 14;1(8020):1025-7. doi: 10.1016/s0140-6736(77)91258-2.
4. Juneja R, Palmer JP. Type 1 1/2 diabetes: myth or reality? *Autoimmunity.* 1999;29(1):65-83.
5. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes.* 1993 Feb;42(2):359-62. doi: 10.2337/diab.42.2.359.
6. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med.* 1994 Apr;11(3):299-303.
7. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet.* 1997 Nov 1;350(9087):1288-93. doi: 10.1016/s0140-6736(97)03062-6.
8. Groop L, Lundgren V, Lyssenko V, et al. GADA positivity in relatives of type 2 diabetes or LADA. *Diabetes.* 2005;54(Suppl 2):160.
9. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42 Suppl 1:S10-S15. doi: 10.1016/j.cjcd.2017.10.003.
10. Koufakis T, Karras SN, Zebekakis P, Kotsa K. Results of the First Genome-Wide Association Study of Latent Autoimmune Diabetes in Adults further highlight the need for a novel diabetes classification system. *Ann Transl Med.* 2018 Dec;6(Suppl 2):S102. doi: 10.21037/atm.2018.11.40.
11. Appel SJ, Wadas TM, Rosenthal RS, Ovalle F. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA): an often misdiagnosed type of diabetes mellitus. *J Am Acad Nurse Pract.* 2009 Mar;21(3):156-9. doi: 10.1111/j.1745-7599.2009.00399.x.
12. Yasui J, Kawasaki E, Tanaka S, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Non-Insulin-Requiring Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Autoantibody-Positive Diabetes: A Nationwide Survey in Japan. *PLoS One.* 2016 May 13;11(5):e0155643. doi: 10.1371/journal.pone.0155643.
13. Pozzilli P, Peralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018 Jun;33(2):147-159. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.147.
14. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes.* 2005 Dec;54 Suppl 2:S68-72. doi: 10.2337/diabetes.54.suppl\_2.s68.
15. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care.* 2005 Nov;28(11):2613-9. doi: 10.2337/diacare.28.11.2613.
16. Radtke MA, Midthjell K, Nilsen TI, Grill V. Heterogeneity of

- patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment: results from the Nord-Trøndelag Health (HUNT) study. *Diabetes Care*. 2009 Feb;32(2):245-50. doi: 10.2337/dc08-1468.
17. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Apr;30(4):932-8. doi: 10.2337/dc06-1696.
  18. Roh MO, Jung CH, Kim BY, Mok JO, Kim CH. The prevalence and characteristics of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and its relation with chronic complications in a clinical department of a university hospital in Korea. *Acta Diabetol*. 2013 Apr;50(2):129-34. doi: 10.1007/s00592-010-0228-y.
  19. Yang Z, Wang K, Li T, et al. Childhood diabetes in China: Enormous variation by place and ethnic group. *Diabetes Care*. 1998 Apr;21(4):525-9. doi: 10.2337/diacare.21.4.525.
  20. Barinas-Mitchell E, Pietropaolo S, Zhang YJ, et al. Islet cell autoimmunity in a triethnic adult population of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*. 2004 May;53(5):1293-302. doi: 10.2337/diabetes.53.5.1293.
  21. Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, Buzzetti R, Pozzilli P, Barakat MT. Latent Autoimmune Diabetes in Adults in the United Arab Emirates: Clinical Features and Factors Related to Insulin-Requirement. *PLoS One*. 2015 Aug 7;10(8):e0131837. doi: 10.1371/journal.pone.0131837.
  22. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008 May;57(5):1433-7. doi: 10.2337/db07-0299.
  23. Tikhonova TM. Substantiation for Approaches to Treatment of Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014;(63):28-32. (in Ukrainian).
  24. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, et al. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care*. 2010 Sep;33(9):2062-4. doi: 10.2337/dc09-2188.
  25. Haller K, Kisand K, Pisarev H, et al. Insulin gene VNTR, CTLA-4 +49A/G and HLA-DQB1 alleles distinguish latent autoimmune diabetes in adults from type 1 diabetes and from type 2 diabetes group. *Tissue Antigens*. 2007 Feb;69(2):121-7. doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00745.x.
  26. Cosentino A, Gambelunghe G, Tortoioli C, Falorni A. CTLA-4 gene polymorphism contributes to the genetic risk for latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Apr;958:337-40. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb03000.x.
  27. Vatay A, Rajczyk K, Pozsonyi E, et al. Differences in the genetic background of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 1 diabetes mellitus. *Immunol Lett*. 2002 Nov 1;84(2):109-115.
  28. S'emschikov VS, Hamnueva LYu, Byikova NM. Latent autoimmune diabetes in adults. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;2:16-20. (in Russian).
  29. Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia*. 2018 Jun;61(6):1333-1343. doi: 10.1007/s00125-018-4596-0.
  30. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Nov;13(11):674-686. doi: 10.1038/nrendo.2017.99.
  31. Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): half way between type 1 and type 2 diabetes: action LADA 9. *BMC Endocr Disord*. 2015 Jan 9;15:1. doi: 10.1186/1472-6823-15-1.
  32. Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):908-13. doi: 10.2337/dc12-0931.
  33. Maddaloni E, Pozzilli P. Getting it right for people with LADA. *Diabetes Voice*. 2014;59:31-32.
  34. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005 Nov;48(11):2206-12. doi: 10.1007/s00125-005-1960-7.
  35. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016 Jan;59(1):13-20. doi: 10.1007/s00125-015-3789-z.
  36. Furlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2006 May;29(5):970-5. doi: 10.2337/diacare.295970.
  37. Pilla SJ, Balasubramanyam A, Knowler WC, et al. Islet autoantibody positivity in overweight and obese adults with type 2 diabetes. *Autoimmunity*. 2018 Dec;51(8):408-416. doi: 10.1080/08916934.2018.1547711.
  38. Tuomi T, Carlsson A, Li H, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999 Jan;48(1):150-7. doi: 10.2337/diabetes.48.1.150.
  39. Mollo A, Hernandez M, Marsal JR, et al. Latent autoimmune diabetes in adults is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Sep;29(6):446-51. doi: 10.1002/dmrr.2411.
  40. Genovese S, Bazzigaluppi E, Goncalves D, et al. Clinical phenotype and beta-cell autoimmunity in Italian patients with adult-onset diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2006 Mar;154(3):441-7. doi: 10.1530/eje.1.02115.
  41. Petrone A, Suraci C, Capizzi M, et al. The protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) is associated with high GAD antibody titer in Latent autoimmune diabetes in adults: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study 3. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):534-8. doi: 10.2337/dc07-1457.
  42. Zampetti S, Spoletini M, Petrone A, et al. Association of TCF7L2 gene variants with low GAD autoantibody titre in LADA subjects (NIRAD Study 5). *Diabet Med*. 2010 Jun;27(6):701-4. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.02997.x.
  43. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, et al. GADA titer-related risk for organ-specific autoimmunity in LADA subjects subdivided according to gender (NIRAD study 6). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3759-65. doi: 10.1210/jc.2012-2037.
  44. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med*. 2008 Oct;25(10):1245-50. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02562.x.
  45. Lu J, Hou X, Zhang L, et al. Associations between clinical characteristics and chronic complications in latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015 May;31(4):411-20. doi: 10.1002/dmrr.2626.
  46. Alam U, Jeziorska M, Petropoulos IN, et al. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA) is associated with small fibre neuropathy. *Diabet Med*. 2018 Dec 21. doi: 10.1111/dme.13888.

47. Arikan E, Sabuncu T, Ozer EM, Hatemi H. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2005 Sep-Oct;19(5):254-8. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2005.02.004.
48. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TM. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med*. 2008 Oct;25(10):1245-50. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02562.x.
49. Olsson L, Grill V, Midthjell K, Ahlbom A, Andersson T, Carlsson S. Mortality in adult-onset autoimmune diabetes is associated with poor glycaemic control: results from the HUNT Study. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):3971-8. doi: 10.2337/dc13-0564.
50. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Apr;13(4):208-219. doi: 10.1038/nrendo.2016.153.
51. Pieralice S, Pozzilli P. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Review on Clinical Implications and Management. *Diabetes Metab J*. 2018 Dec;42(6):451-464. doi: 10.4093/dmj.2018.0190.
52. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes*. 1996 May;45(5):622-6. doi: 10.2337/diab.45.5.622.
53. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;93(6):2115-21. doi: 10.1210/jc.2007-2267.
54. Davis TM, Wright AD, Mehta ZM, et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: Prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia*. 2005 Apr;48(4):695-702. doi: 10.1007/s00125-005-1690-x.
55. Cernea S, Buzzetti R, Pozzilli P. Beta-cell protection and therapy for latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32 Suppl 2:S246-52. doi: 10.2337/dc09-S317.
56. Jansen A, Rosmalen JG, Homo-Delarche F, Dardenne M, Drexhage HA. Effect of prophylactic insulin treatment on the number of ER-MP23+ macrophages in the pancreas of NOD mice. Is the prevention of diabetes based on beta-cell rest? *J Autoimmun*. 1996 Jun;9(3):341-8. doi: 10.1006/jaut.1996.0046.
57. Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, Rodionova AS, Hazenfield RM, Garg SK. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. *Diabet Med*. 2011 Oct;28(10):1176-81. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03331.x.
58. Johansen OE, Boehm B, Grill V, et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):e11-2. doi: 10.2337/dc13-1523.
59. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R, Iqbal N4, Hirshberg B5. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Mar;32(3):289-96. doi: 10.1002/dmrr.2717.
60. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 Trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jun;20(6):1490-1498. doi: 10.1111/dom.13237.
61. Silko YV, Nikonova TV, Shestakova MV. Incretins role in Latent autoimmune diabetes of adults pathogenesis, the possibility of therapy with combination of glucagon-like peptide-1 agonist (GLP-1) and insulin. *Obesity and metabolism*. 2016;13(2):3-6. doi: 10.14341/OMET201623-6.
62. Pozzilli P, Guglielmi C. Immunomodulation for the prevention of SPIDDM and LADA. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Oct;1079:90-8. doi: 10.1196/annals.1375.012.
63. Chatenoud L, Bluestone J. CD3-specific antibodies: a portal to the treatment of autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2007 Aug;7(8):622-32. doi: 10.1038/nri2134.
64. Redondo MJ. LADA: time for a new definition. *Diabetes*. 2013 Feb;62(2):339-40. doi: 10.2337/db12-1171.

Отримано 27.03.2019 ■

Пашковская Н.В.

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

### Латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA): современный взгляд на проблему

**Резюме.** В лекции представлены современные сведения о латентном аутоиммунном диабете у взрослых (LADA). Приведены данные литературы относительно эпидемиологии, факторов и механизмов развития, клинических особенностей этого заболевания. Выделены и охарактер-

изованы возможные варианты течения LADA. Раскрыты вопросы диагностических особенностей, дифференциальной диагностики и обозначены перспективы лечения.  
**Ключевые слова:** латентный аутоиммунный диабет у взрослых; LADA; сахарный диабет

N.V. Pashkovska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

### Latent autoimmune diabetes in adults: a modern look at the problem

**Abstract.** The lecture provides modern information on latent autoimmune diabetes in adults. Data of literature on the epidemiology, factors and mechanisms of development, clinical features of this disease are presented. The possible variants of latent autoimmune diabetes in adults course are

identified and characterized. The questions of diagnostic features, differential diagnosis and the prospects of treatment are outlined.

**Keywords:** latent autoimmune diabetes in adults; diabetes mellitus