

# Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8

Шаповальянц О.С., Никонова Т.В.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

*Прогрессирующее снижение массы  $\beta$ -клеток при диабете 1 типа (СД1) является результатом хронической аутоиммунной атаки, направленной против разнообразных молекул, экспрессируемых  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Изменение клеточного и гуморального аутоиммунитета предшествует клиническому проявлению СД1. В настоящее время определены антигены, участвующие в патогенезе СД1, – глутаматдекарбоксилаза (ГДК), фосфотирозинфосфатаза, инсулин, островковые клетки поджелудочной железы. Недавно определен новый аутоантиген – транспортер цинка 8 (ZnT8; Slc30A8).*

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, аутоантитела, иммунитет, транспортер цинка 8

## Diagnostic and prognostic value of autoantibodies for diabetes mellitus. A novel T1D autoimmunity target - zinc transporter 8 (ZnT8)

Shapovalyants O.S., Nikonova T.V.

Endocrinological Research Centre, Moscow

*The progressive loss of beta cells in Type 1 Diabetes (T1D) is a result of chronic autoimmune attack targeted at diverse molecules expressing in the pancreatic beta cells. The appearance of cellular and humoral autoimmunity precedes the clinical manifestation of T1D. There are several autoantigens which are supposed to be involved in pathogenesis of T1D. Zinc transporter 8 (ZnT8; Slc30A8) was identified as a novel T1D autoimmunity target.*

**Key words:** type 1 mellitus diabetes, autoantibodies, immunity, zinc transporter 8

Сахарный диабет 1 типа (СД1) развивается вследствие аутоиммунной деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Этот процесс протекает бессимптомно на протяжении многих лет. Нарушение толерантности к глюкозе и клинические проявления болезни возникают при разрушении большинства  $\beta$ -клеток. Об аутоиммунном процессе свидетельствует появление в сыворотке крови антител к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы и лимфоидная инфильтрация островков Лангерганса. Аутоантитела к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы появляются в сыворотке крови за 7 и более лет до клинической манифестации СД1 и служат надежным маркером риска развития этого заболевания. С их помощью возможно идентифицировать аутоантигены  $\beta$ -клеток человека, по отношению к которым сформировался аутоиммунный ответ. После разрушения  $\beta$ -клеток и элиминации аутоантигенов из организма исчезают и антитела. Несмотря на возможность заместительной терапии инсулином, СД1 остается хроническим заболеванием, поражающим преимущественно людей трудоспособного возраста, что имеет большое социально-экономическое значение. Уточнение молекулярных механизмов деструкции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и разработка методов профилактики аутоиммунной агрессии могут позволить излечить это заболевание [1].

В 1974 г. в журнале Lancet была опубликована статья G.F. Bottazzo с описанием антител к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) [2]. Именно это событие многие исследователи признают как дату установления аутоиммунного характера СД1.

Со времени первых сообщений об аутоантителах к островковым клеткам были идентифицированы многие аутоантигены у людей, Not obese diabetes (NOD) мышей и Biobreding (BB) крыс, способные стать мишенью для аутоиммунной агрессии. К таким аутоантигенам относятся: содержащий гликолипид аутоантиген островковых клеток со свойствами сialовой кислоты [3], инсулин [4], рецептор инсулина [5], белок с молекулярной массой 52 кДа [6, 7], белок с молекулярной массой 69 кД [8, 9], декарбок-

силаза глутаминовой кислоты (GAD) [10], тирозинфосфатаза-2 (IA-2) [11, 12], белок теплового шока с молекулярной массой 52 кДа (HSP65) [13, 14], карбоксипептидаза Н (СНР) [15], транспортер глюкозы [16], аутоантиген с молекулярной массой 38 кДа [17, 18], ретровирусный антиген [19] и определяющий пол участок Y-ассоциированного белка [20].

В зависимости от наличия антител к поджелудочной железе и сохранности функции  $\beta$ -клеток выделяют подтипы: СД1А и СД1В. 1А(A+ $\beta$ -) характеризуется наличием аутоиммунного компонента на фоне выраженного снижения инсулин-секретирующей функции  $\beta$ -клеток. Подтип 1В (A- $\beta$ -) предполагает отсутствие аутоиммунной агрессии и утрату функции  $\beta$ -клеток [21].

Прогнозирование риска развития диабета тесно связано с числом аутоантител: присутствие двух или более видов аутоантител свидетельствует о большей вероятности заболевания, чем присутствие одного вида антител. У 90% родственников первой линии родства больных СД1, которые имели антитела к IA-2, GAD или инсулину, в итоге развивался диабет в течение нескольких лет после обнаружения антител [22]. У детей с генетической предрасположенностью к СД1, имеющих 2 и более видов антител, в 50% случаев и более в течение 10 лет развивается СД1 [23, 24, 25].

По данным зарубежных авторов, частота обнаружения аутоантител у больных с «классическим» СД1 составляет: ICA – 60–90%, IAA – 16–69%, GAD – 22–81% [26, 27].

## Аутоантитела к ферменту глутаматдекарбоксилазе (GAD)

Патогенетическая роль аутоантигенов в развитии СД1 наиболее детально изучена на примере GAD. Кроме того, в последние годы опубликованы работы, в которых показано, что и у больных с поздним аутоиммунным диабетом взрослых (LADA) аутоантитела к GAD являются наиболее информативными [28, 29].

В 1990 г. Беккетсов с сотрудниками [10] обнаружили в островковых клетках белок с молекулярной массой 64 кДа, являющийся меньшей изоформой фермента глутаматдекарбоксилазы (GAD 65), которая участвует в синтезе тормозного нейромедиатора ЦНС – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Он был впервые выявлен у пациентов с генерализованными неврологическими расстройствами. GAD экспрессируется не только в центральной и периферической нервных системах, но также и в островках поджелудочной железы, яичках, яичниках, вилочковой железе и желудке [30-33].

С этим антигеном реагируют сыворотки 70–80% лиц с предиабетом и недавно диагностированным СД1. Антитела к GAD являются информативным маркером для идентификации предиабета, а также выявления индивидуумов с высоким риском развития СД1 [1]. Доказано, что именно GAD 65 у мышей линии NOD представляет собой аутоантиген, распознаваемый Т-клетками. Формирование толерантности к нему предотвращает развитие заболевания у мышей [1].

В ходе исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) у 3672 больных с типичной клиникой СД 2 типа (СД2) определяли аутоантитела к ICA и GAD. Антитела к ICA были выявлены у 6% обследуемых, к GAD – у 10%. Наличие аутоантител ассоциировалось с более молодым возрастом пациентов (в возрасте 25–34 года 21% имели антитела к ICA и 34% к GAD, в то время как в возрасте 55–65 лет только 4% к ICA и 7% к GAD) и с клиническими признаками, характерными для СД1 (более низкий ИМТ, более молодой возраст в дебюте заболевания, сниженная функция β-клеток). Среди пациентов моложе 35 лет у 94% с положительными антителами к ICA и 84% с положительными антителами к GAD возникла потребность в инсулине в течение первых 6 лет заболевания. Среди пациентов, не имевших аутоантител, у 14% [34].

По результатам проведенного в Финляндии популяционного исследования, в рамках которого было обследовано 1122 больных, аутоантитела к GAD встречались у 9,3% больных СД2, у 3,6% пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, у 4,4% обследуемых контрольной группы (383 человека) [35]. Целью проведенного в Австралии исследования [36, 37] было изучение взаимосвязи между наличием у взрослых больных СД2 антител к GAD и ранним началом инсулинотерапии. Результаты исследования показали, что именно наличие аутоантител к GAD, а не фенотипические характеристики в большей степени определяют вероятность развития инсулинопотребности [38, 39].

### Аутоантитела к тирозинфосфатазе (IA-2)

Второй компонент 64 кДа антигена – тирозинфосфатаза, получил название IA-2. С ним реагируют сыворотки 60–70% больных с СД1.

Тирозинфосфатаза – аутоантиген островковых клеток, локализованный в плотных гранулах панкреатических β-клеток. По данным Togli S. и соавт. [40], IA-2 (также известный как антиген островков поджелудочной железы (ПЖ) – ICA-512) и IA-2 beta (фогрин, гомолог фосфатазы в гранулах инсулиномы или инсулинома-ассоциированный протеин-2) в настоящее время являются основными маркерными антигенами для СД1, так как антитела к ним обоим появляются до клинической манифестации заболевания.

IA-2 и IA-2 β – трансмембранные белки, содержащие в своей цитоплазматической части неактивный белок-тирозинфосфатазу. Установлена их роль в функционировании различных нейроэндокринных клеток и клеток поджелудочной железы. Существование гомологов IA-2 у разных видов животных предполагает фундаментальную роль в нейроэндокринной функции. Исследования на животных показали влияние IA-2 и IA-2 β на поддержание гормонального статуса. Недавние ис-

следования показали, что наличие IA-2 и IA-2 β способствуют росту β-клеток [40].

По некоторым данным, IA-2 вместе с антителами к инсулину встречаются чаще у детей, чем у взрослых пациентов, и указывают на агрессивную деструкцию β-клеток [22].

В исследовании Verge C.F. и соавт. [22] определяли концентрацию антител к глутаматдекарбоксилазе и фосфотирозинфосфатазе у 45 больных с впервые выявленным СД1, а также у 882 ближайших родственников этих больных и у 217 представителей контрольной группы. По результатам этого исследования был сделан вывод, что предвестником СД1 можно считать скорее сам факт выявления и концентрацию антител, чем определение какого-то их отдельного вида.

### Аутоантитела к островковым клеткам (ICA)

По-видимому, на ранних стадиях развития заболевания именно ICA выступают в качестве триггеров аутодеструктивных процессов, выдавая команду на уничтожение собственных островковых клеток антиген-неспецифичным макрофагам и NK-клеткам (натуральным киллерам). Этот процесс может продолжаться годами, длительно оставаясь компенсированным. Антиген-специфичные цитотоксические Т-клетки вовлекаются в процессы аутодеструкции на более поздних стадиях, в результате вялотекущий процесс завершается быстрой деструкцией β-клеток, что переводит заболевание в стадию клинической манифестации. Это происходит при гибели 80–85% массы β-клеток.

Исследования показали, что ICA определяются у 70–80% больных с впервые выявленным СД1 по сравнению с контрольной недиабетической популяцией, где ICA выявляют в 0,1–0,5% случаев. ICA также обнаруживают у близких родственников больных СД1. Эти лица составляют группу повышенного риска развития СД1. В ряде исследований было

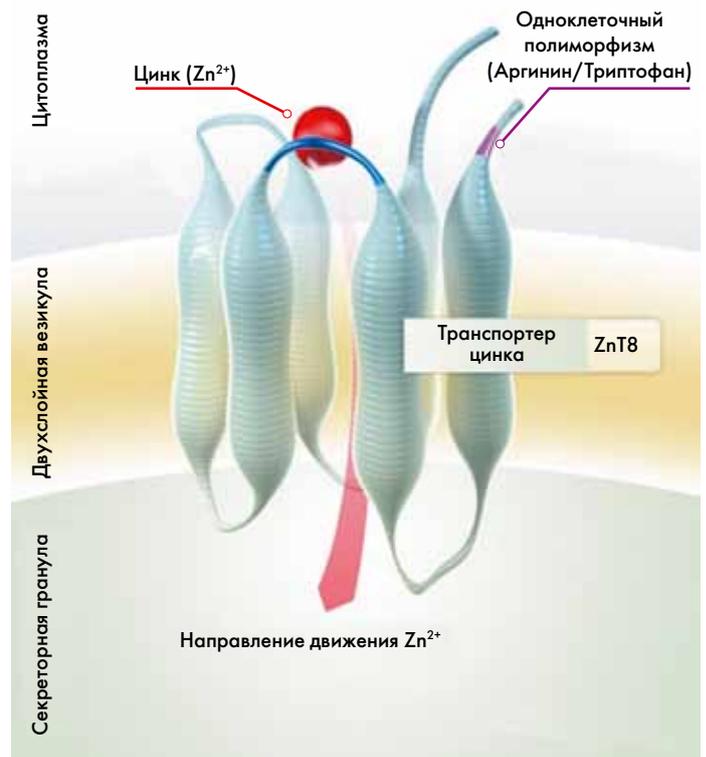


Рис. 1. ZnT8 – транспортер цинка, специфичный для β-клеток поджелудочной железы, располагается на мембране секреторных гранул инсулина и служит мишенью для аутоиммунных реакций при СД1

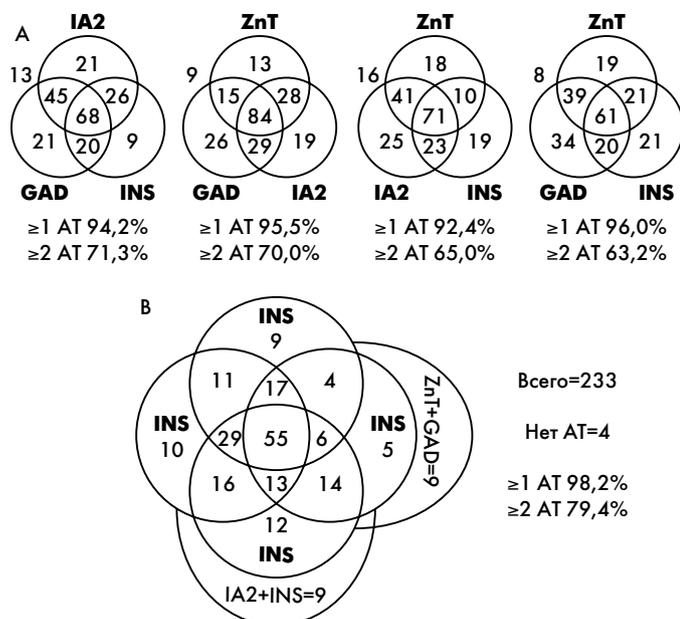


Рис. 2. Комбинации аутоантител у пациентов с впервые выявленным СД1 [44]

показано, что у ICA-положительных близких родственников больных диабетом впоследствии развивается СД1. У больных СД2 при наличии ICA можно с большой вероятностью прогнозировать появление потребности в экзогенном инсулине, а у родственников больных СД1 – развитие этого заболевания.

### Аутоантитела к инсулину (IAA)

Еще одним известным аутоантигеном при СД1 является инсулин. Антитела к инсулину (IAA) обнаруживают в сыворотке крови больных СД1 еще до того, как им назначают лечение инсулином. Их появление тесно связано с возрастом. Антитела к инсулину обнаруживают примерно у 50% детей старше 5 лет с недавно выявленным диабетом. Предполагается, что они появляются на более поздних стадиях заболевания, так как индукция толерантности к инсулину у мышей NOD предотвращает развитие заболевания. Однако у мышей NOD, в отличие от мышей, толерантных к GAD 65, сохраняется инсулит [1].

Нередко IAA выявляют у пациентов с большой длительностью заболевания и длительной инсулинотерапией, что обусловлено иммунологической инсулинорезистентностью – антитела вырабатываются к экзогенному инсулину. У больных с впервые выявленным диабетом антитела вырабатываются к собственному инсулину [41].

### Аутоантитела к транспортеру цинка (ZnT8)

Недавно идентифицированы новые антитела, возникающие при СД1, – к транспортеру цинка (ZnT8) (рис. 1). ZnT8 – белок секреторных гранул β-клеток [42]. Аутоантитела к ZnT8 служат дополнительным маркером аутоиммунного диабета, часто сочетаются с IAA, GAD и IA-2. Считают, что инсулин хранится в везикулах с расположенными по краям ионами цинка, которые высвобождаются вместе с инсулином, под влиянием повышенной гликемии.

Антитела к ZnT8 были обнаружены благодаря работам Wenzlau J.M. и коллег, которые исследовали РНК β-клеток человека и NOD мышей. Авторы обследовали 223 пациента с впервые выявленным СД1. У 62,3% пациентов в дебюте были обнаружены антитела к ZnT8, в то время как в контрольной группе они определялись лишь у 2%. У 26% имевших антитела к ZnT8 других маркеров аутоиммунного процесса выявлено не было [43].

Другое исследование было проведено с участием 193 пациентов с LADA, имевших антитела к GAD или IA-2, и 1056 пациентов с СД2, в сыворотке которых антител обнаружено не было. В результате антитела к ZnT8 были обнаружены у 18,6% пациентов с диабетом LADA против 1,4% пациентов с СД2. Кроме того, установлена взаимосвязь между наличием аутоантител к ZnT8 и более молодым возрастом, а также высоким титром аутоантител к GAD (рис. 2). Определение антител к GAD, IA-2 и ZnT8 позволило выявить фенотип с более ранним дебютом диабета и более выраженной инсулиновой недостаточностью (более высокая гликемия натощак, высокий показатель гликированного гемоглобина) у пациентов со всеми тремя маркерами. Эти показатели снижались соответственно убыванию количества видов антител и были минимальны у лиц, антитела у которых не определялись. Таким образом, наличие антител к ZnT8 позволяет определить выраженность инсулиновой недостаточности и точнее спрогнозировать течение заболевания [44].

Имеются данные о роли однонуклеотидного полиморфизма в молекуле ZnT8, увеличивающего риск развития СД2. Однонуклеотидный полиморфизм аминокислоты 325 в молекуле ZnT8 (С-аллель или Т-аллель определяют аргинин (Arg) или триптофан (Trp), соответственно, в положении 325) исследовали при СД2. Установлено, что С-аллель, кодирующая Arg в положении 325, ассоциирована с меньшим риском развития заболевания, более высокой чувствительностью к инсулину, повышенным соотношением проинсулин/инсулин, сниженным инсулиновым ответом во время внутривенного теста на толерантность к глюкозе у пациентов без диабета, имеющих родственников с СД2. Также была исследована связь однонуклеотидного полиморфизма ZnT8 и СД1.

Было выявлено, что у пациентов с СД1 аутоиммунный ответ был различным в зависимости от вида аллели, кодирующей соответственно Arg или Trp. При исследовании 351 пациента с СД1 97% оказались носителями С-аллели, кодирующей Arg, они имели АТ к ZnT8, специфичные к ZnT8 325Arg, а 100% носителей Т-аллели, кодирующей Trp, имели АТ к 325Trp. Это свидетельствует о том, что гуморальный иммунитет при СД1 против ZnT8 направлен против собственных клеток и противоречит гипотезе, согласно которой аутоиммунитет против ZnT8 может быть результатом молекулярной мимикрии [45].

Опубликованы результаты еще одного исследования, подтверждающие роль АТ к ZnT8 и гена, кодирующего ZnT8, – *SLC30A8* (Solute carrier family 30 (zinc transporter), member 8 – семейство растворенных носителей (транспортера цинка) 8) в патогенезе СД1. Целью исследования было определение значения антител к ZnT8 и гена, кодирующего ZnT8, в оценке риска возникновения СД1.

Чтобы определить значимость АТ к ZnT8 как дополнительного маркера СД1 и полиморфизма *SLC30A8* как дополнительного фактора, определяющего риск развития СД1, было проведено проспективное когортное многоцентровое исследование BABYDIAB. Исследование проводилось в Германии на выборке детей, наблюдаемых с рождения до юности, и включало измерение антител и определение генотипа. Основная задача исследования сводилась к установлению роли антител в развитии СД1 у детей, родители которых больны СД. Было исследовано 1633 ребенка. У 1170 детей был исследован генотип на наличие однонуклеотидного полиморфизма гена ZnT8. Антитела против ZnT8 были обнаружены у 58 детей в возрасте 9 мес и позже (в среднем в 3 года). Они были выявлены у 55 из 128 (43%) детей, имевших аутоантитела к инсулину, GAD и/или IA-2 и у 34 из 42 (81%) детей, у которых впоследствии развился диабет. Дополнительное присутствие аутоантител к ZnT8 увеличивало риск развития СД1 у детей с антителами к ICA. Исследование показало, что ген *SLC30A8* оказывает мощное влияние на формирование аутоантител

к ZnT8 и значительно повышает риск развития диабета у ZnT8 позитивных детей.

Установлено также влияние гена SLC30A8 на предрасположенность к СД2. Предварительные данные по СД1 предполагают влияние этого гена на возраст дебюта заболевания [46].

Антитела, обнаруживаемые в 9 месячном возрасте, сохранялись и к двум годам. В 2 года антитела появились у 11% детей, у 3,5% детей обнаруживали более одного вида антител. Чаще всего выявляли IAA, они же были первыми антителами, появляющимися в кровотоке. Общий риск развития СД1 в течение 5 лет составил 1,8%, в то время как при наличии к 2 годам более одного вида антител этот показатель достигал 50%.

Для улучшения определения аутоантител был создан особый белок IA-2-ZnT8WR, включающий в себя 2 основных антигена, — IA-2 и ZnT8. При создании такого искусственного полиантигена учтен однонуклеотидный полиморфизм ZnT8; в итоге IA-2-ZnT8WR содержит молекулы ZnT8 как с Arg, так и с Trp в положении 325. С помощью данного искусственного антигена было исследовано 284 пациента с впервые выявленным диабетом, 10 пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и/или повышением гликемии натощак (ПГН) и 110 человек из группы контроля с целью обнаружения у них соответствующих типов аутоантител. Отдельно для сравнения было проведено определение

антител стандартными методами (отдельно с молекулами IA-2, ZnT8-R and ZnT8-W). В результате исследования установлено, что новый искусственный полиантиген IA2-ZnT8WR позволяет обнаружить антитела к IA-2 и основным формам ZnT8 с чувствительностью и специфичностью 100%. Было получено полное соответствие результатов при исследовании с тройной молекулой и при отдельном исследовании каждого из типов антител. Таким образом, использование подобных полиантигенов значительно повышает эффективность диагностики и делает ее более экономически выгодной [47].

Определение антител в периферической крови важно для выявления в популяции лиц, предрасположенных к развитию СД, и родственников больных СД1, имеющих генетическую предрасположенность к данному заболеванию. Для отбора лиц с высоким риском развития СД1 также необходимо проведение генетических (типирование локусов HLA DRB1, DQA1, DQB1) и метаболических (HbA<sub>1c</sub>, утрата первой фазы секреции инсулина после внутривенного теста на толерантность к глюкозе) тестов. Подобные исследования позволяют с наибольшей достоверностью проводить медико-генетическое консультирование в отношении риска развития СД у обследуемых и членов их семьи, а также дают возможность проводить профилактику СД1 и выявлять заболевание на самых ранних стадиях.

## Литература

1. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / под ред. Г.А. Мельниченко. — М.: Бинном, 2010. — 464 с.
2. Bottazzo G.F., Florin-Christensen A., Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies // *Lancet*. — 1974. — 2. — P. 1279–1283.
3. Nayak R.C., Omar M.A.K., Rabizadeh A., et al. 'Cytoplasmic' islet cell antibodies: evidence that the target antigen is a sialoglycoconjugate // *Diabetes*. — 1985. — 34. — P. 617–619.
4. Palmer J.P., Asplin C.M., Clemons P., et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment // *Science*. — 1983. — 222. — P. 1337–1339.
5. Maron R., Elias D., deJong H., et al. Autoantibodies to the insulin receptor in juvenile onset diabetes // *Nature*. — 1984. — 303. — P.817–819.
6. Karounos D.G., Thomas J.W. Recognition of common islet antigen by autoantibodies from NOD mice and humans with IDDM // *Diabetes*. — 1990. — 39. — P. 1085–1090.
7. Karounos D.G., Wolinsky J.S., Gillard B.K., Thomas J.W. Molecular mimicry in type 1 diabetes: an antigenic determinant on a rubella virus protein is shared with a 52 kD beta cell autoantigen // *Diabetes*. — 1990. — 39. — P. 96a (Abstr.)
8. Peitropaolo M., Castano L., Babu S., et al. Islet cell autoantigen 69kD (ICA 69). Molecular cloning and characterization of a novel diabetes-associated autoantigen // *J. Clin. Invest.* — 1993. — 92. — P. 359–371.
9. Karjalainen J., Martin J. M., Knip M., et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — 327. — P. 302–307.
10. Baekkeskov S., Jan-Aanstoot H., Christgau S., et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase // *Nature*. — 1990. — 347. — P. 151–156.
11. Bonifacio E., Lampasona V., Genovese S., et al. Identification of protein tyrosine phosphatase-like IA-2 (islet cell antigen 512) as the insulin dependent diabetes-related 37/40K autoantigen and a target of islet-cell antibodies // *J. Immunol.* — 1995. — 155. — P. 5419–5426.
12. Lan M.S., Wasserfall C., Maclaren N.K., Notkins A.L. IA-2, a transmembrane protein of the protein tyrosine phosphatase family, is a major autoantigen in IDDM // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1996. — 93. — P. 6367–6370.
13. Elias D., Markovits D., Reshet T., et al. Induction and therapy of autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse by a 65-kDa heat shock protein // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1990. — 87. — P.1576–1580.
14. Jones D.B., Hunter N.R., Duff G.W. Heat shock protein 65 as a  $\beta$ -cell antigen of insulin-dependent diabetes // *Lancet*. — 1990. — 335. — P. 583–585.
15. Castano L., Russo E., Zhou L., et al. Identification and cloning of a granule autoantigen (Carboxypeptidase-H) associated with type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — 73. — P. 1197–1201.
16. Johnson T.H., Crider B.P., McCorkle K., et al. Inhibition of glucose transport into rat islet cells by immunoglobulins from patients with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — 322. — P. 653–659.
17. Arden S.D., Roep B.O., Neophytou P.I., et al. Imogen 38: a novel 38-kD islet mitochondrial autoantigen recognized by T cells from a newly diagnosed type 1 diabetic patient // *J. Clin. Invest.* — 1996. — 97. — P. 551–561.
18. Ko I.Y., Ihm S.H., Yoon J.W. Studies on autoimmunity for initiation of beta-cell destruction VIII. Pancreatic beta cell dependent autoantibody to a 38 kilodalton protein precedes the clinical onset of diabetes in BB rats // *Diabetologia*. — 1991. — 34. — P. 548–554.
19. Choi S.E., Kim K.S., Kim K.H., et al. Endogenous ecotropic murine leukemia viral (MuLV) envelope protein as a new autoantigen reactive with non-obese diabetic mice sera // *J. Autoimmun.* — 2000. — 15. — P. 347–357.
20. Kasimiotis H., Myers M.A., Argentaro A., et al. Sex-determining region Y-related protein SOX13 is a diabetes autoantigen expressed in pancreatic islets // *Diabetes*. — 2000. — 49. — P.555–561.
21. Maraschin Jde F, Murussi N, Witter V, Silveiro SP. Diabetes mellitus classification // *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. — 2010. — 95(2). — P. e40 e46.
22. Verge C.F., Gianani R., Kawasaki E., et al. Number of autoantibodies (against insulin, GAD or ICA512/IA2) rather than particular autoantibody specificities determines risk of type 1 diabetes // *J. Autoimmun.* — 1996. — 9. — P. 379–383.
23. Bingley P.J., Gale E.A. Progression to type 1 diabetes in islet cell antibody-positive relatives in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial: the role of additional immune, genetic and metabolic markers of risk // *Diabetologia*. — 2006. — 49. — P. 881–890.
24. Krischer J.P., Cuthbertson D.D., Yu L. Screening strategies for the identification of multiple antibody-positive relatives of individuals with type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. — 88. — P. 103–108.
25. Hummel M., Bonifacio E., Schmid S., et al. Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents // *Ann Intern Med.* — 2004. — 140. — P. 882–886.
26. Heras P., Mantzioros M., Mendrinos D., et al. Autoantibodies in type 1 diabetes // *Diabetes Research and Clinical Practice*. — 2010. — 90(2). — P. e40-e42.
27. Петрайкина Е.Е., Рыткова Н.С. Диагностика сахарного диабета 1 и 2 типов // *Лечащий врач* — 2005. — №5. — С. 21–24.
28. Stenström G., Gottsäter A., Bakhtadze E., et al. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment // *Diabetes*. — 2005. — 54 (Suppl 2). — P.S68-S72.
29. Кононенко И.В. Функциональное состояние  $\beta$ -клеток, периферическая чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы у больных с поздним аутоиммунным началом сахарного диабета в дебюте заболевания / Дисс. .... канд.мед.наук — М., 2003.
30. Erdo S.L. and Wolff J.R. Gamma-aminobutyric acid outside the mammalian brain // *J. Neurochem.* — 1990. — 54. — P. 363–372.

31. Tillakaratne N., Erlander M., Collard M., et al. Glutamate decarboxylase in nonneural cells of rat testis and oviduct: Differential expression of GAD65 and GAD67 // *J. Neurochem.* 1992; 58:618–627.
32. Faulkner-Jones B.E., Cram D.S., Kun J., Harrison L.C. Localization and quantitation of expression of two glutamate decarboxylase genes in pancreatic beta-cells and other peripheral tissues of mouse and rat // *Endocrinol.* – 1993. – 133. – P. 2962–2972.
33. Petersen J.S., Russel S., Marshall M.O., и др. Differential expression of glutamic acid decarboxylase in rat and human islets // *Diabetes.* – 1993. – 42. – P. 484–495.
34. Turner R., Stratton I., Horton V. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and GAD for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes // *Lancet.* – 1997. – V. 350. – P. 1288–1293.
35. Tuomi T., Carlsson A.-L., Li H. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies // *Diabetes* – 1999. – Vol. 48. – P. 150–157.
36. Humphrey A., McCarty D., Mackay I. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and phenotypic features associated with early insulin treatment in individuals with adult-onset diabetes mellitus // *Diabet Med.* – 1998. – Vol. 15(2). – P. 113–119.
37. Riley M.D., McCarty D.J., Couper D.J. The 1984 Tasmanian Insulin Treated diabetes Mellitus Prevalence Cohort: an 8.5 year mortality follow-up investigation // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 1995. – Vol. 29. – P.27–35.
38. Gottsater A., Landin-Olsson M., Lernmark A. Islet cell antibodies are associated with  $\beta$ -cell failure also in obese adult onset diabetic patients // *Acta Diabetol.* – 1994. – Vol. 31. – P. 226–231.
39. Lohmann T., Kellner K. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of Latent Autoimmune Diabetes in Adults.(LADA) // *Diabetologia.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1005–1010.
40. Torii S. Expression and function of IA-2 family proteins, unique neuroendocrine-specific protein-tyrosine phosphatases // *Endocr. J.* – 2009. – 56(5). – P. 639–648.
41. Питерс-Хармел Э., Матур Р. Сахарный диабет: диагностика и лечение. – М.: Практика, 2008. – 496 с.
42. Wenzlau J.M., Moua O., Sarkar S.A., et al. SIC30A8 Is a Major Target of Humoral Autoimmunity in Type 1 Diabetes and a Predictive Marker in Prediabetes // *Annals of the New York Academy of Sciences* – 2008. – V. 1150 (Issue 1). – P. 256–259.
43. Wenzlau J.M., Juhl K., Yu L., Moua O., Sarkar S.A., Gottlieb P., Rewers M., Eisenbarth G.S., Jensen J., Davidson H.W., and Hutton J.C. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2007. – 104(43). – P. 17040–17045.
44. Lampasona V.; Petrone A., Tiberti C. Zinc Transporter 8 Antibodies Complement GAD and IA-2 Antibodies in the Identification and Characterization of Adult-Onset Autoimmune Diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4 // *Diabetes Care.* – 2010. – 33(1). – P. 104–108.
45. Wenzlau J. M., Liu Y., Liping Y. et al. A Common Nonsynonymous Single Nucleotide Polymorphism in the SLC30A8 Gene Determines ZnT8 Autoantibody Specificity in Type 1 Diabetes.// *Diabetes.* – 2008. – 57. – P. 2693–2697
46. Achenbach P., Lampasona V., Landherr U. et al. Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk // *Diabetologia.* – 2009. – 52(9). – P. 1881–1888.
47. Yu L., Liu Y., Miao D., Wenzlau J., Davidson H., Hutton J., Eisenbarth G.S. Triple chimeric islet autoantigen IA2-ZnT8WR to facilitate islet autoantibody determination // *J. Immunol Methods.* – 2010. – Feb 28;353(1–2). – P. 20–23.

**Шаповальянц Ольга Сергеевна**

клинический ординатор, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

**E-mail: shapovalyants@yahoo.com**

Никонова Татьяна Васильевна

к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения программного обучения и лечения, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва