

Скрининг, стадирование и стратегии сохранения функции бета-клеток у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Л.А. Руюткина, В.М. Анмут, М.А. Коваренко

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Настоящий обзор литературы включает анализ данных эпидемиологических исследований, метаанализов и научных публикаций, посвященных сахарному диабету 1 типа (СД1). Рассмотрены результаты исследований, оценивающих распространенность и заболеваемость СД1 в различных регионах мира, включая Россию. Выявлен повсеместный рост этих показателей во всех возрастных группах за последние 10 лет. Представлен анализ данных о генетических и средовых факторах риска развития СД1, включая возраст матери, ожирение, инфекции, дефицит витамина D. Рассмотрена классификация стадий СД1, отражающая континуум развития заболевания от появления аутоантител до клинических симптомов. Акцент сделан на доклинических стадиях СД1 и важности их ранней диагностики для потенциальной профилактики и замедления прогрессирования заболевания. Подчеркивается необходимость комплексного подхода к изучению СД1, учитывающего генетические, средовые и иммунологические аспекты заболевания. Знание факторов риска и стадийности развития СД1 позволяет разработать стратегии ранней диагностики и профилактики, направленные на замедление прогрессирования аутоиммунного процесса и предотвращения развития клинических проявлений диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, доклинические стадии, аутоантитела, скрининг.

Образец цитирования: Руюткина Л.А., Анмут В.М., Коваренко М.А. Скрининг, стадирование и стратегии сохранения функции бета-клеток у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):80-95. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-80-95

Screening, staging, and beta cell function preservation strategies in patients with type 1 DM

L.A. Ruyatkina, V.M. Anmut, M.A. Kovarenko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

This literature review includes an analysis of data from epidemiological studies, meta-analyses, and scientific publications on type 1 DM (T1DM). The results of studies assessing the prevalence and incidence of T1DM in various regions of the world, including Russia, are considered. A widespread increase in these indicators in all age groups over the past 10 years was found. An analysis of data on genetic and environmental risk factors for the development of T1DM, including maternal age, obesity, infections, and vitamin D deficiency is presented. A classification of T1DM stages is considered, reflecting the continuum of disease development from the appearance of autoantibodies to clinical symptoms. The emphasis is on the preclinical stages of T1DM and the importance of their early diagnosis for potential prevention and delay of disease progression. The need for an integrated approach to the study of T1DM, taking into account the genetic, environmental, and immunological aspects of the disease, is emphasized. Knowledge of risk factors and stages of development of T1DM allows

Поступила в редакцию 17.04.2025
Прошла рецензирование 19.05.2025
Принята к публикации 30.05.2025

Автор, ответственный за переписку
Руюткина Людмила Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: larut@list.ru

Received 17.04.2025
Revised 19.05.2025
Accepted 30.05.2025

Corresponding author
Lyudmila A. Ruyatkina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: larut@list.ru

us to develop strategies for early diagnosis and prevention aimed at delay in the progression of the autoimmune process and development of clinical manifestations of T1DM.

Keywords: type 1 DM, preclinical stages, autoantibodies, screening.

Citation example: Ruyatkina L.A., Anmut V.M., Kovarenko M.A. Screening, staging, and beta cell function preservation strategies in patients with type 1 DM. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):80-95. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-80-95

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа (СД1) – наиболее распространенная форма диабета в детском возрасте и потенциально опасная для жизни многофакторная хроническая аутоиммунная эндокринопатия, которая характеризуется прогрессирующим разрушением бета-клеток поджелудочной железы (ПЖ), опосредованным Т-клетками, что приводит к дефициту синтеза и секреции инсулина [1]. Заболеваемость СД1 продолжает расти и, несмотря на достижения в инсулинотерапии, добиться оптимального контроля СД1 не удается. Учитывая высокую вероятность неблагоприятных исходов у пациентов с СД1, а также бремя, создаваемое болезнью, актуальным является поиск методов лечения, направленных на предупреждение разрушения бета-клеток ПЖ [2].

Для дифференциальной диагностики СД1 используется скрининг на наличие специфических аутоантител (ААТ) против антигенов бета-клеток [3]. Наличие ААТ к островковым клеткам является ключевым биомаркером аутоиммунной атаки на бета-клетки и основанием для дальнейшего анализа на дисгликемию [4]. Однако дифференциальный диагноз проводится уже при дебюте СД1, который, как правило, манифестирует остро, с высокой гипергликемией и часто с кетоацидозом, во многом определяющим дальнейший прогноз [5].

Диабетический кетоацидоз (ДКА) в клиническом дебюте СД1 ассоциирован с высоким риском повторного развития ДКА в будущем, тяжелыми гипогликемиями и неоптимальным контролем сахарного диабета [5]. Описываемый прогностический тренд определил поиск путей замедления прогрессирования потери бета-клеток у лиц с высоким риском СД1, в первую очередь – родственников пациентов. Так, с целью замедления аутоиммунной агрессии в многоцентровых профилактических исследованиях DPT-1 и ENDIT еще в начале XXI в. были оценены курсы терапии никотинамидом, раннее назначение инсулинотерапии, не доказавшие свою эффективность [6].

INTRODUCTION

Type 1 DM (T1DM) is the most common form of diabetes in childhood and a potentially life-threatening multifactorial chronic autoimmune endocrinopathy characterized by progressive T cell-mediated destruction of pancreatic beta cells, leading to a deficiency in insulin synthesis and secretion [1]. The incidence of T1DM continues to increase and, despite advances in insulin therapy, optimal control of T1DM has not been achieved. Given the high likelihood of adverse outcomes in patients with T1DM and the burden of the disease, the search for treatments aimed at preventing pancreatic beta cell destruction is relevant [2].

For differential diagnosis of T1DM, screening for the presence of specific autoantibodies (AAB) against beta cell antigens is used [3]. The presence of AAB to islet cells is a key biomarker of an autoimmune attack on beta cells and the basis for further analysis for dysglycemia [4]. However, differential diagnosis is carried out already at the onset of T1DM, which, as a rule, manifests acutely, with high hyperglycemia and often with ketoacidosis, which largely determines the further prognosis [5].

Diabetic ketoacidosis (DKA) at the clinical debut of T1DM is associated with a high risk of recurrent DKA in the future, severe hypoglycemia and suboptimal control of DM [5]. The described prognostic trend determined the search for ways to delay the progression of beta cell loss in individuals with a high risk of T1DM, primarily relatives of the patients. Thus, in order to delay autoimmune aggression, courses of nicotinamide therapy and early administration of insulin therapy were evaluated in the multicenter preventive studies DPT-1 and ENDIT at the beginning of the 21st century, which did not prove their effectiveness [6]. Over the subsequent years, an analysis of a combination of immunological, metabolic and genetic markers of high risk was carried out. Modern data on the stage-by-stage progression of the autoimmune process make it possible to substantiate new approaches and technologies for managing patients at the early stages of T1DM [5].

В последующие годы проводился анализ комбинации иммунологических, метаболических и генетических маркеров высокого риска. Современные данные об этапности прогрессирования аутоиммунного процесса позволяют обосновать новые подходы и технологии ведения пациентов на ранних стадиях СД1 [5].

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СД 1 ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ

За последние 10 лет во всем мире отмечается рост заболеваемости СД 1 [7–9], достигший в 2022 г. по данным International Diabetes Federation 8,75 млн случаев [7]. С.С. Patterson et al. (2019), объединив в своем исследовании данные двадцати шести европейских центров за 1989–2013 гг., наблюдавших 84 тыс. детей, выявили рост заболеваемости СД1, составивший 3,4 % в год [8]. При ранжировании по гендерному признаку были установлены схожие темпы у мальчиков и девочек в возрастной группе от 0 до 4 лет (3,7 и 3,7 % в год соответственно) и в группе от 5 до 9 лет (3,4 и 3,7 % в год соответственно), однако в группе от 10 до 14 лет прирост заболеваемости был выше у мальчиков, чем у девочек (3,3 и 2,6 % в год соответственно) [8].

В зависимости от региона заболеваемость варьирует в широких пределах: от 3,11–5,46 новых случаев на 100 000 детского населения в азиатских странах со средним приростом 5,10 % в год [10] до 52,2 новых случаев СД1 на 100 000 в Финляндии. Такой быстрый рост заболеваемости в финском обществе можно объяснить влиянием нескольких факторов: изменения среды обитания, гены, предрасполагающие к развитию СД1, и значительные изменения в образе жизни, произошедшие в результате быстрого перехода от бедной страны с преимущественным развитием сельского хозяйства в конце Второй мировой войны к современному индустриальному обществу, подавляющее большинство членов которого проживает в городских условиях [11].

В Российской Федерации проведен анализ распространенности и заболеваемости СД1 у детей в трех возрастных группах: от 0 до 14 лет, от 15 до 17 лет и объединенно от 0 до 17 лет (включительно) с 2014 по 2023 г. [7]. В этот период распространенность СД1 увеличивалась с 238,6 в 2014 г. до 374,2 случаев на 100 000 детского населения в 2023 г. (рис. 1). При этом в подростковом возрасте от 15 до 17 лет распространенность СД1 была закономерно выше, чем у детей, составив 120,3–203,2 случая на 100 000 подростков, в отличие от 100,1–172,2 случаев у детей до 14 лет.

DYNAMICS OF T1DM INCIDENCE IN RECENT YEARS

Over the past 10 years, there has been an increase in the incidence of T1DM worldwide [7–9], reaching 8,75 mln cases in 2022 according to the International Diabetes Federation [7]. Patterson et al. (2019), having combined data from twenty-six European centers for 1989–2013, following up 84 thousand children, revealed an increase in the incidence of T1DM amounting to 3,4% per year [8]. When ranking by gender, similar rates were found in boys and girls in the age group from 0 to 4 years (3,7 and 3,7% per year, respectively) and in the group from 5 to 9 years (3,4 and 3,7% per year, respectively), but in the group from 10 to 14 years, the increase in incidence was higher in boys than in girls (3,3 and 2,6% per year, respectively) [8].

The incidence varies widely across regions, from 3,11–5,46 new cases per 100 000 children in Asian countries with an average increase of 5,10% per year [10] to 52,2 new cases of T1DM per 100 000 in Finland. The rapid increase in incidence in Finnish society can be explained by several factors: environmental changes, genes predisposing to the development of T1DM, and significant changes in lifestyle resulting from the rapid transition from a poor, rural country at the end of World War II to a modern industrial society with the vast majority of its members living in urban surroundings [11].

In the Russian Federation, an analysis of the prevalence and incidence of T1DM in children was conducted in three age groups: 0 to 14 years, 15 to 17 years, and 0 to 17 years combined (inclusive) from 2014 to 2023 [7]. During this period, the prevalence of T1DM increased from 238,6 in 2014 to 374,2 cases per 100 000 children in 2023 (Fig. 1). At the same time, in adolescents of 15 to 17 years, the prevalence of T1DM was naturally higher than in children, amounting to 120,3–203,2 cases per 100 000 adolescents in contrast to 100,1–172,2 cases in children under 14 years of age. An annual increase in the prevalence reached an average of 6,3% [7]. The incidence of T1DM during the analyzed period was 19,1–27,2 cases per 100 000 children, with an average rate of 23,1 per 100 000. The general trend towards an annual increase in new cases, an average of 4,9% (Fig. 2), did not change significantly during the period analyzed [7].

RISK FACTORS OF T1DM

T1DM is caused by a complex combination of genetic susceptibility and environmental risk factors [12]. The risk of developing the disease in people

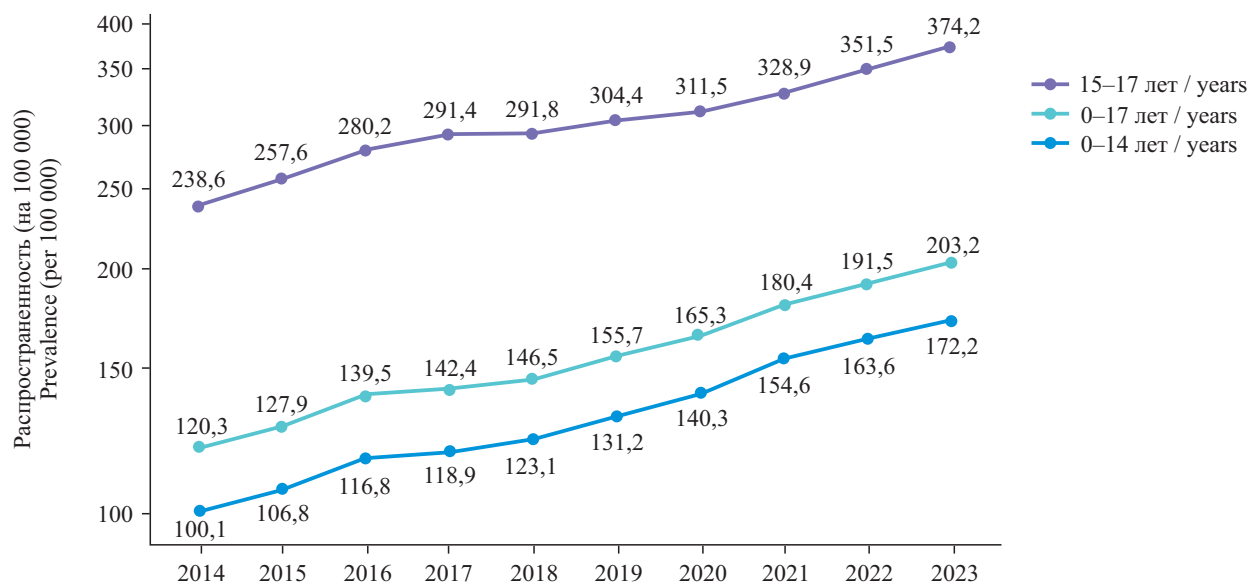


Рис. 1. Динамика показателей распространенности СД1 у детей за период 2014–2023 гг., число случаев на 100 000 населения соответствующего возраста [7]

Fig 1. Dynamics of the prevalence of T1DM in children for the period between 2014 and 2023, number of cases per 100 000 [7]

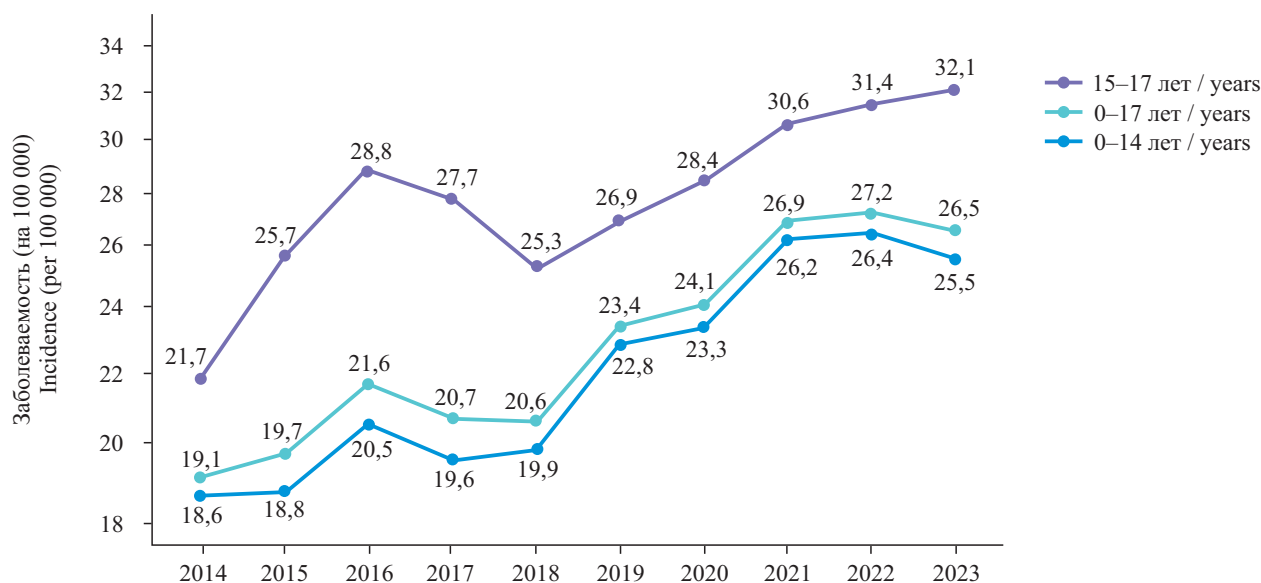


Рис. 2. Динамика показателей заболеваемости СД1 у детей за период 2014–2023 гг., число случаев на 100 000 населения соответствующего возраста [7]

Fig. 2. Dynamics of the incidence of T1DM in children for the period between 2014 and 2023, number of cases per 100 000 [7]

Ежегодный прирост распространенности в среднем достиг 6,3% [7]. Заболеваемость СД1 за анализируемый период составила 19,1–27,2 случая на 100 000 детского населения при средних показателях 23,1 на 100 000. Общая тенденция к ежегодному приросту новых случаев, в среднем 4,9 % (рис. 2), существенно не изменилась за анализируемые периоды времени [7].

having first-degree relatives with T1DM is 15 times higher than in the general population. However, 90% of people with T1DM have no family history of T1DM [5].

Genetic risk is associated with the human leukocyte antigens (HLA), specifically with the T1DM highest risk DR3-DQ2 and DR4-DQ8 haplotypes [5]. The risk of developing T1DM in children with

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СД 1

Причиной СД1 является сложная комбинация генетической восприимчивости и факторов риска окружающей среды [12]. Риск развития заболевания у людей, имеющих родственников первой линии родства, страдающих СД 1, выше в 15 раз по сравнению с общей популяцией. Однако 90 % людей с СД 1 не имеют семейного анамнеза [5].

Генетический риск ассоциирован с системой гистосовместимости человека (HLA) с самым высоким риском у гаплотипов DR3-DQ2 и DR4-DQ8 [5]. Риск развития СД1 у детей с этими генотипами HLA и наличием родственников первой линии родства, страдающих СД1, составил 20,5 % [13, 14]. В общей популяции дети с генотипом HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 имеют 5% риск развития СД 1 [5]. При этом риск развития аутоиммунитета и сахарного диабета у людей, имеющих генотипы HLA с самым высоким риском его развития, уменьшается с возрастом [15].

Доказательством воздействия факторов окружающей среды является рост заболеваемости СД1, но без явного роста заболеваемости среди генетически восприимчивых детей, наряду со снижением доли пациентов с гаплотипами HLA с самым высоким риском развития СД1. Вероятнее всего, факторы окружающей среды взаимодействуют с генами, что приводит к развитию аутоиммунитета [5, 15].

Среди материнских факторов наиболее тесно с риском заболевания ассоциированы более старший возраст матери при родах, ожирение, кесарево сечение [16]. По данным метаанализа, проведенного C.R. Cardwell et al., риск развития СД1 в различных популяциях детей возрастал на 5–10 % на каждые 5 лет увеличения возраста матери [16].

Среди перинатальных факторов обращают на себя внимание детское ожирение, инфекции и дефицит витамина Д [12, 15, 17]. Положительная корреляционная связь между ожирением и СД1 объясняется тем, что генетические варианты, предрасполагающие к детскому ожирению, также ассоциированы с высоким риском СД1 [17]. Кроме того, ожирение и связанная с ним инсулинорезистентность приводят к повышенной секреции инсулина, что может провоцировать аутоиммунитет [17].

В качестве триггера СД1 рассматривают энтеровирусные инфекции [18], обсуждается ассоциация инфекции SARS-CoV-2 с дебютом и тяжестью СД1 у детей и подростков [19]. Частые респираторные вирусные инфекции в детском возрасте

these HLA genotypes and the presence of first-degree relatives with T1DM was 20,5% [13, 14]. In the general population, children with the DR3-DQ2/DR4-DQ8 HLA genotype have a 5% risk of developing T1DM [5]. Moreover, the risk of developing autoimmunity and diabetes mellitus in people with the extremely high risk HLA genotypes decreases with age [15].

Evidence for the influence of environmental factors is an increase in the incidence of T1DM, but without an apparent increase in the incidence among genetically susceptible children, along with a decrease in the proportion of patients with the extremely high risk HLA haplotypes for T1DM. Most likely, environmental factors interact with genes, leading to the development of autoimmunity [5, 15].

Among maternal factors, the most closely associated with the risk of the disease are the older age of mother at childbirth, obesity, and cesarean section [16]. According to a meta-analysis of Cardwell et al., the risk of developing T1DM in different populations of children increased by 5–10% with every 5-year increase in the maternal age [16].

Among perinatal factors, childhood obesity, infections, and vitamin D deficiency are noteworthy [12, 15, 17]. A positive correlation between obesity and T1DM is explained by the fact that genetic variants predisposing to childhood obesity are also associated with a high risk of T1DM [17]. In addition, obesity and associated insulin resistance lead to increased insulin secretion, which can trigger autoimmunity reaction [17].

Enterovirus infections are considered as a trigger for T1DM [18], and the association of SARS-CoV-2 infection with the onset and severity of T1DM in children and adolescents is discussed [19]. Frequent respiratory viral infections in childhood increase the risk of developing autoimmune response [15].

Vitamin D, known for its ability to regulate the immune system, is closely associated with pancreatic function, affects genetic polymorphisms and occurrence of diabetes complications [12, 20]. Population studies have found a correlation between elevated blood levels of vitamin D and a reduced likelihood of developing T1DM. It has been demonstrated that vitamin D can modulate the expression of various immunorelevant genes, affecting both innate and adaptive immune responses. These effects are often manifested in the form of differentially expressed genes affecting inflammation, immune regulation, and beta cell function, contributing to the progression or prevention of T1DM [12]. Klenczar-Kciuk et al. (2025) showed that 35,5% of children with T1DM ($n = 361$) had vitamin D deficiency

провоцируют риск развития аутоиммунитета [15].

Витамин Д, известный своей способностью регулировать иммунную систему, тесно связан с функцией поджелудочной железы, оказывает влияние на генетический полиморфизм и возникновение осложнений диабета [12, 20]. Популяционные исследования выявили корреляцию между повышенным уровнем витамина Д в крови и сниженной вероятностью развития СД1. Было продемонстрировано, что витамин Д может модулировать экспрессию различных иммунорелевантных генов, влияя как на врожденные, так и адаптивные иммунные реакции. Эти эффекты часто проявляются в виде дифференциально экспрессируемых генов, оказывающих влияние на воспаление, иммунную регуляцию и функцию бета-клеток, способствуя прогрессированию или защите от СД1 [12]. К.М. Klenczar-Kciuk et al. (2025) показано, что у 35,5 % детей с СД1 ($n = 361$) наблюдался дефицит витамина Д (<20 нг/мл), у 37 % была недостаточность (20–30 нг/мл) и лишь у 25 % фиксировали его нормальный уровень (30–50 нг/мл) [21]. Уровни 25(OH)D были обратно пропорциональны тяжести диабетического кетоацидоза и отрицательно коррелировали со значениями гликированного гемоглобина и возрастом детей на момент постановки диагноза [21].

Представленные данные о росте заболеваемости и распространенности СД1, во многом связанные с увеличением числа внешних факторов риска – дополнительных пусковых механизмов аутоиммунного процесса в островках Лангерганса, отражают динамику представлений о патогенезе этого процесса.

СТАДИИ СД1

СД1 известен как континуум, начинающийся с появления островковых аутоантител, нередко на фоне генетического риска, с последующим разрушением бета-клеток, что приводит к дефициту инсулина и клиническому заболеванию. Известно, что нарушения гомеостаза глюкозы развиваются задолго до появления типичных симптомов [22]. Согласно данным последних лет, в зависимости от статуса ААТ и наличия клинических проявлений выделяют 3 стадии прогрессирования заболевания, которые, по сути, и отражают континуум аутоиммунного СД1 (рис. 3), причем первые 2 стадии являются доклиническими (досимптоматическими) [9].

Первая стадия СД1 характеризуется наличием у пациента не менее двух островковых

(<20 нг/мл), 37% had suboptimal levels (20–30 нг/мл), and only 25% had optimal levels of the vitamin (30–50 нг/мл) [21]. 25(OH)D levels were inversely proportional to the severity of DKA and negatively correlated with glycated hemoglobin values and the age of children at diagnosis [21].

The presented data on the increase in the incidence and prevalence of T1DM, largely associated with an increase in the number of external risk factors – additional triggers for the autoimmune process in the islets of Langerhans, reflect the dynamics of ideas about the pathogenesis of this process.

T1DM STAGES

T1DM is known as a continuum, beginning with the appearance of islet AAB, often amid genetic risk, followed by destruction of beta cells, which leads to insulin deficiency and clinical disease. It is known that glucose homeostasis disorders develop long before the appearance of typical symptoms [22]. According to recent data, depending on the status of AAB and presence of clinical manifestations, 3 stages of disease progression are distinguished, which, in fact, reflect the continuum of autoimmune T1DM (Fig. 3), with the first 2 stages being preclinical (pre-symptomatic) [9].

Stage 1 T1DM is characterized by the presence of at least two islet AAB, normoglycemia, and the absence of symptoms. The islet AAB presence should be confirmed in two samples using validated tools. If one islet AAB is detected in a patient, the patient is at risk for developing T1DM [5].

At stage 2, in addition to multiple islet AAB, the carbohydrate metabolism disorders are found: impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, or glycated hemoglobin (HbA1c) within the range of 5,7–6,5% [5]. Stage 2 is subdivided into stage 2a – fasting plasma glucose (FPG) 5,6–6,4 mmol/l and stage 2b – FPG 6,5–6,9 mmol/l. During the oral glucose tolerance test (OGTT), the plasma glucose level corresponds to 7,8–11,1 mmol/l. The division of stage 2 into 2a and 2b is proposed to characterize this group of patients, however, in clinical practice it is not always possible to identify the sequential development of these stages [5].

At stage 3, the plasma glucose level meets the diagnostic criteria for diabetes. Depending on the presence of its symptoms, stage 3 is divided into stage 3a – no symptoms of diabetes and 3b – clinical symptoms of diabetes (polyuria, polydipsia, weight loss). The division of stage 3 into 3a and 3b is proposed for additional description of this group of patients [5].

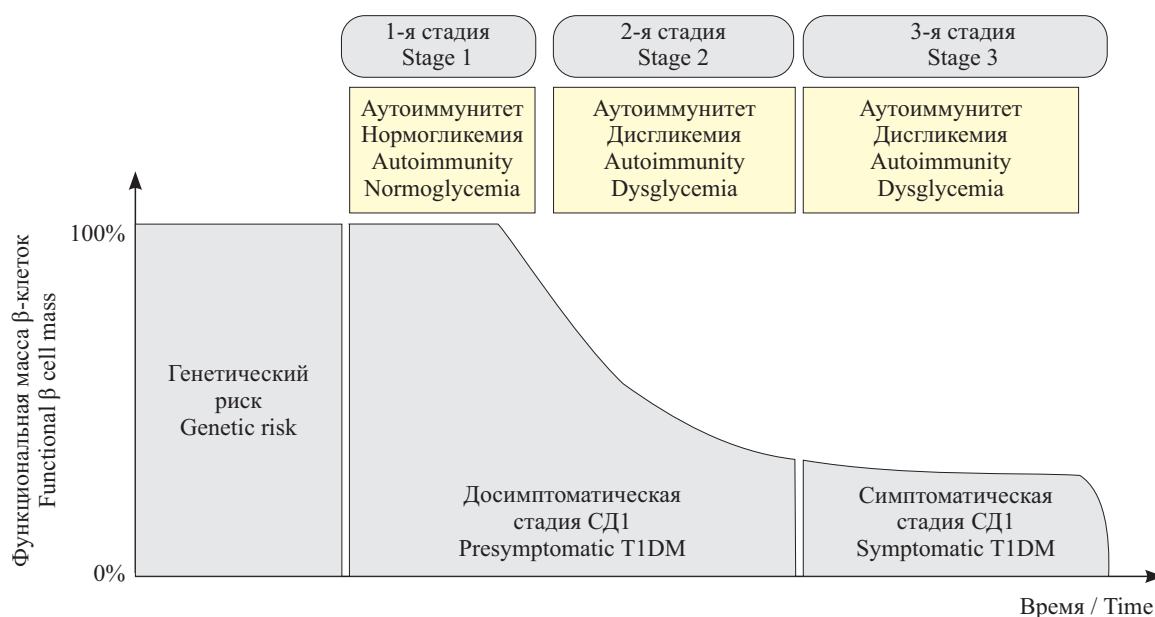


Рис. 3. Классификация ранних стадий СД1 (по [9])
Fig. 3. Classification of early stages of T1DM (according to [9])

аутоантител, нормогликемией и отсутствием симптомов. Наличие островковых ААТ должно быть подтверждено в двух пробах с использованием проверенных анализаторов. При выявлении у пациента одного островкового ААТ пациент попадает в группу риска развития СД1 [5].

На второй стадии, помимо множественных островковых ААТ, выявляются нарушения углеводного обмена: нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе или гликированный гемоглобин (HbA1c) в диапазоне 5,7–6,5 % [5]. Вторая стадия подразделяется на стадию 2а – уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) 5,6–6,4 ммоль/л, на стадии 2б уровень ГПН 6,5–6,9 ммоль/л. В пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ) уровень глюкозы плазмы соответствует 7,8–11,1 ммоль/л. Разделение стадии 2 на 2а и 2б предлагается для характеристики этой группы пациентов, однако в клинической практике не всегда можно выявить последовательное развитие этих стадий [5].

На третьей стадии уровень глюкозы плазмы соответствует диагностическим критериям СД. В зависимости от наличия его симптомов стадия 3 подразделяется на стадию 3а – отсутствие симптомов диабета и 3б – клиническая симптоматика СД (полиурия, полидипсия, снижение массы тела). Разделение стадии 3 на 3а и 3б предлагается для дополнительного описания этой группы пациентов [5].

T1DM SCREENING AT EARLY STAGES

The presented data on the time ranges of progression of the autoimmune process, which has its own stages, formed the basis for a new tactic of early diagnostic search using screening.

The detection of two or more islet AAB in two samples during screening allows to make the diagnosis of T1DM several months or years before the development of dysglycemia and typical clinical picture [5]. Progression to the clinical stage occurs during life in approximately 100% of cases [9]. To date, screening programs are aimed at high-risk patients with first-degree relatives with T1DM, since the risk of developing the disease in this group is 15 times higher than in the general population, as well as at patients with a confirmed high-risk HLA genotype. However, it should be taken into account that approximately 90% of people with T1DM have no family history of the disease [23].

The purpose of screening is to identify a group of patients with a potential risk of developing clinical stage of T1DM for preventive treatment aimed at delay in the progression of autoimmune insulinitis, clinical and laboratory monitoring, patient education and prevention of the development of serious short- and long-term complications such as DKA, cardiovascular disease and premature mortality [5, 24].

Screening and subsequent monitoring can reduce the incidence of DKA by 90%. The absence of DKA at the onset of stage 3 of T1DM is of fundamental importance, improving the long-term prognosis:

СКРИНИНГ СД1 НА РАННИХ СТАДИЯХ

Представленные данные о временных диапазонах прогрессирования аутоиммунного процесса, имеющего свою стадийность, сформировали основу для новой тактики раннего диагностического поиска с помощью скрининга.

Выявление двух и более островковых ААТ в двух пробах в ходе скрининга позволяет поставить диагноз СД1 за несколько месяцев или лет до развития дисгликемии и типичной клинической картины [5]. Прогрессирование до клинической стадии происходит в течение жизни примерно в 100 % случаев [9]. На сегодняшний день программы скрининга направлены на пациентов высокого риска, имеющих родственников первой степени родства с СД1, поскольку в этой группе людей риск развития заболевания в 15 раз выше, чем в общей популяции, а также на пациентов, имеющих подтвержденный генотип HLA высокого риска. Однако следует учитывать, что примерно у 90 % людей с СД1 нет семейного анамнеза заболевания [23].

Целью скрининга является выявление группы пациентов с потенциальным риском развития клинической стадии СД1 для проведения профилактического лечения, направленного на замедление прогрессирования аутоиммунного инсулита, клинко-лабораторного мониторинга, обучения пациентов и предупреждения развития серьезных краткосрочных и долгосрочных осложнений, таких как ДКА, сердечно-сосудистые заболевания и преждевременная смертность [5, 24].

Скрининг и последующий мониторинг позволяет снизить частоту ДКА на 90 %. Отсутствие ДКА в дебюте 3-й стадии СД1 имеет принципиальное значение, улучшая долгосрочный прогноз: HbA1c в дебюте СД1 существенно ниже у детей, выявленных в ходе скрининга (7,2 %), по сравнению с детьми, у которых СД1 дебютировал без скрининга и мониторинга (10,3 %) [25]. Кроме того, дети с СД1, выявленным по данным скрининга, имеют более легкое начало и мягкое течение болезни в первые годы после диагностики заболевания [5, 25]. Выявление СД1 на доклинической стадии также позволяет психологически подготовить пациентов, обучить их основам контроля СД и инсулинотерапии, что приводит к снижению психологической нагрузки и тревоги при развитии заболевания [5, 24].

Методика скрининга СД1 на ранних стадиях заключается в выявлении наличия островковых ААТ до развития дисгликемии, соответствующей критериям сахарного диабета (стадии 1, 2a и 2b).

HbA1c at the onset of T1DM is significantly lower in children identified during screening (7,2%) compared to children in whom the onset of T1DM occurred without screening and monitoring (10,3%) [25]. In addition, children with T1DM diagnosed during screening have a milder onset and a milder course of the disease in the first years after diagnosis [5, 25]. Detection of T1DM at the preclinical stage also allows for psychological preparation of patients, teaching them the basics of diabetes control and insulin therapy, which leads to a decrease in psychological stress and anxiety during the development of the disease [5, 24].

The technique of screening for early stages of T1DM involves detecting the presence of islet AAB before the development of dysglycemia corresponding to the criteria for DM (stages 1, 2a and 2b). Screening based on family history alone does not identify 90% of people who will develop diabetes, so two strategies are used: either screening of the general population or screening stratified by genetic risk or family history [5].

Currently, the optimal age for DM screening was not established. The risk of developing T1DM at the age of 7,5 months was 4,5% and decreased to 1,1% at the age of 6,25 years [26]. Bonifacio et al. (2021) found that the highest sensitivity and positive predictive value of multiple islet AAB for DM1 was achieved in a double AAB screening – at the ages of 2 and 5–7 years [26]. The same study showed that the influence of gender, HLA and genes associated with a high risk of developing T1DM declined with increasing age, up to no effect by the age of 6 years. Ghalwash et al. (2022), using data from five cohort studies conducted in Finland, the USA, Germany and Sweden which followed up children at high risk of T1DM, showed that a double screening – at the age of 2 and 6 years allowed to detect T1DM by the age of 15 with a sensitivity of 82% [27]. In another cohort of individuals, Ghalwash et al. (2023) found that a single screening at the age of 10 years had 90% sensitivity with a positive predictive value of 66%. Meanwhile, screening at the age of 10 and 14 years increased the sensitivity to 93%, but reduced the positive predictive value to 55% [28]. It should be noted that screening after 2 years does not take into account the subgroup of children in whom the rapid development of T1DM occurs in the first 2 years of life with the highest risk of DKA incidence of DKA [5].

MONITORING PATIENTS AT PRECLINICAL STAGE OF T1DM

Widespread implementation of screening will identify individuals with islet AAB who are at risk of

Скрининг на основании только семейного анамнеза не позволяет выявить 90 % людей, у которых разовьется СД, поэтому используют две стратегии: либо скрининг общей популяции, либо скрининг, стратифицированный с учетом генетического риска или семейного анамнеза [5].

На данный момент оптимальный возраст для скрининга СД не установлен. Риск развития СД1 в возрасте 7,5 мес составлял 4,5 % и снижался до 1,1 % в возрасте 6,25 года [26]. Е. Bonifacio et al. (2021) обнаружили, что самая высокая чувствительность и положительная прогностическая ценность множественных островковых ААТ для СД1 была достигнута при скрининге аутоантител дважды – в возрасте 2 и 5–7 лет [26]. В этом же исследовании было показано, что влияние пола, НЦА и генов, ассоциированных с высоким риском развития СД1, ослабевало с увеличением возраста, вплоть до отсутствия влияния к возрасту 6 лет. М. Ghalwash et al. (2022), используя данные пяти когортных исследований, проведенных в Финляндии, США, Германии и Швеции, в которых наблюдали за детьми с высоким риском СД1, показали, что двукратный скрининг – в возрасте 2 и 6 лет – позволял выявить СД1 к 15 годам с чувствительностью 82 % [27]. М. Ghalwash et al. (2023) в другой когорте лиц обнаружили, что однократный скрининг в возрасте 10 лет имел 90% чувствительность с положительной прогностической ценностью 66 %. При этом скрининг в возрасте 10 и 14 лет повысил чувствительность до 93 %, но снизил положительную прогностическую ценность до 55 % [28]. Следует заметить, что при скрининге после 2 лет не учитывается подгруппа детей, у которых быстрое развитие СД1 происходит в первые 2 года жизни с самой высокой частотой развития ДКА [5].

МОНИТОРИНГ ПАЦИЕНТОВ НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ СД1

Широкое внедрение скрининга позволит выявить имеющих островковые аутоантитела лиц, которые подвержены риску СД1 (с единичным ААТ) или с уже имеющимся СД1 на ранних стадиях (с множественными ААТ). Такие субъекты нуждаются в мониторинге прогрессирования заболевания для снижения вероятности развития ДКА при диагностике СД1 на 3-й стадии, а также в проведении регулярного обучения (с учетом индивидуальных потребностей – обучение родителей или других членов семей). Обучение контролю СД1 должно быть персонализированным, с учетом культурных, языковых и социально-экономических особенностей семьи [5].

developing T1DM (with single AAB) or who already have T1DM at early stages (with multiple AAB). Such individuals require monitoring of disease progression to reduce the likelihood of developing DKA on making T1DM diagnosis at stage 3, as well as the regular education (taking into account individual needs – education of parents or other family members). Education for T1DM management should be personalized, taking into account the cultural, linguistic and socioeconomic characteristics of the family [5].

Early detection and monitoring of T1DM can reduce the psychological burden associated with the diagnosis of diabetes. Compared with children diagnosed with T1DM at clinical manifestation, children who have undergone screening and monitoring have a higher quality of life and a lower level of stress in their parents associated with the diagnosis of T1DM [24].

Following up the patients includes repeated testing for AAB and glycemic control. To identify persistence of autoimmunity after detection of islet AAB, the repeated AAB testing is necessary within three months in standardized laboratories [29]. It is difficult to predict when an AAB-positive individual will progress to T1DM stage 3. However, children and adolescents with positive multiple islet AAB tests have both higher rate and risk of progression to T1DM stage 3 (88%) compared to children positive for only one type of AAB (18%) [30].

The frequency of screening depends on the risk of progression to stage 3 of DM. More frequent monitoring is necessary for children with a high risk of progression: presence of dysglycemia (stage 2), autoantibodies at a young age, high levels of insulin AAB (IA–2A) or 3–4 islet AAB (Fig. 4).

The gold standard for diagnosing stages of T1DM is OGTT [31]. OGTT criteria correspond to the diagnostic values for adults [5]:

- 2-hours plasma glucose following oral glucose load <7,8 mmol/l – stage 1 T1DM (normal glucose tolerance);
- 2-hours plasma glucose following glucose load 7,8–11,1 mmol/l – stage 2 T1DM (impaired glucose tolerance);
- 2-hours plasma glucose following glucose load $\geq 11,1$ mmol/l – stage 3 T1DM [5].

PREVENTION

The ideology of preclinical staging of T1DM based on data on the course of the autoimmune process in the islets of Langerhans justifies a fundamentally new approach to delay in the loss of beta cells, in contrast to attempts in previous years [5]. Given the

Раннее выявление и мониторинг СД1 позволяет снизить психологическую нагрузку, связанную с установлением диагноза диабета. По сравнению с детьми, у которых СД1 диагностирован при клинической манифестации, у детей, прошедших скрининг и мониторинг, качество жизни выше, а уровень стресса у их родителей, связанный с диагнозом СД1 – ниже [24].

Мониторинг пациентов включает в себя повторное определение ААТ и контроль гликемии. Для выявления стойкости аутоиммунитета после выявления островковых аутоантител необходимо повторное определение ААТ в течение трех месяцев в стандартизированных лабораториях [29]. Сложно предсказать, когда у субъекта с положительным статусом ААТ произойдет прогрессирование СД1 до 3-й стадии. Однако у детей и подростков с наличием множественных островковых ААТ отмечается более высокая скорость и риск прогрессирования (88 %) СД1 до стадии 3 по сравнению с детьми с наличием только одного типа ААТ (18 %) [30].

Частота обследования зависит от риска прогрессирования диабета до 3-й стадии. Более частый мониторинг необходим детям с высоким риском прогрессирования: наличие дисгликемии (стадия 2), аутоантител в молодом возрасте, высокий уровень ААТ к инсулину (IA–2A) или 3–4 островковых ААТ (рис. 4).

Золотым стандартом для диагностики стадий СД1 является ПГТТ [31]. Критерии ПГТТ соответствуют диагностическим параметрам взрослых [5]:

- уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой $<7,8$ ммоль/л – 1-я стадия СД1 (нормальная толерантность к глюкозе);
- уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой $7,8$ – $11,1$ ммоль/л – 2-я стадия СД1 (нарушение толерантности к глюкозе);
- уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л – 3-я стадия СД1 [5].

ПРОФИЛАКТИКА

Идеология доклинического стадирования СД1 на основе данных о течении аутоиммунного процесса в островках Лангерганса обосновывает принципиально новый подход к замедлению потери бета-клеток, в отличие от попыток прошлых лет [5]. Учитывая аутоиммунную этиологию СД1, целью лечения является предотвращение иммуноопосредованного разрушения бета-

autoimmune etiology of T1DM, the goal of treatment is to prevent immune-mediated destruction of pancreatic beta cells [32]. Until recently, all attempts at immunotherapeutic interventions have not achieved significant success, at best reducing the rate of beta cell destruction, but stopping the immune process and not allowing glycemia to normalize [33]. The most promising results at the preclinical and clinical stages were shown by muromonab, an immunosuppressive agent targeted CD3 T-lymphocytes. Muromonab is the first monoclonal antibody approved for clinical use. However, side effects associated with the use of this drug led to its withdrawal [32].

In November 2022, teplizumab was approved in the United States for patients with preclinical disease and aged 8 years and older. This drug is a monoclonal antibody to the CD3 receptor of T lymphocytes, which has shown efficacy in delaying the progression of T1DM from stage 2 to stage 3 [34]. In a randomized, placebo-controlled phase 2 trial involving 76 subjects with stage 2 T1DM who had relatives with diagnosed T1DM, the median time to the clinical disease development was 2,7 years longer in the group of patients who have received teplizumab for 14 days compared with the placebo group [5].

Various drug regimens were tested in five randomized controlled trials (RCTs). In patients with newly diagnosed overt T1DM, teplizumab delayed the decline in C-peptide levels, improved glycemic status, and reduced insulin requirement for an average of 1–2 years. Trials of the drug in relatives of patients at risk have shown a decrease in the incidence of T1DM over 2 years of follow-up. Side effects included transient rash, cytopenia, nausea, vomiting, and infections [2]. Ramos et al. (2023) evaluated beta cell preservation during a RCTs in patients receiving teplizumab or placebo for two 12-day courses. In the teplizumab group, significantly higher stimulated C-peptide levels were found at week 78 compared with the placebo group [35]. Adverse events were similar to those reported by Fanaropoulou et al. (2024) [2].

The effect of teplizumab on preserving endogenous insulin production was assessed using an integrated analysis of C-peptide data from five RCTs ($n = 609$ 375 subjects in the teplizumab group and 234 in the placebo group) in stage 3 T1DM [36]. A significant improvement in stimulated C-peptide levels was found compared with baseline at year 1 (mean increase of $0,08$ nmol/l) and year 2 (mean increase of $0,12$ nmol/l) after one or two courses of teplizumab, confirming the efficacy of the drug in preserving beta cell function assessed by C-peptide [36]. The presented results correlate with the data of

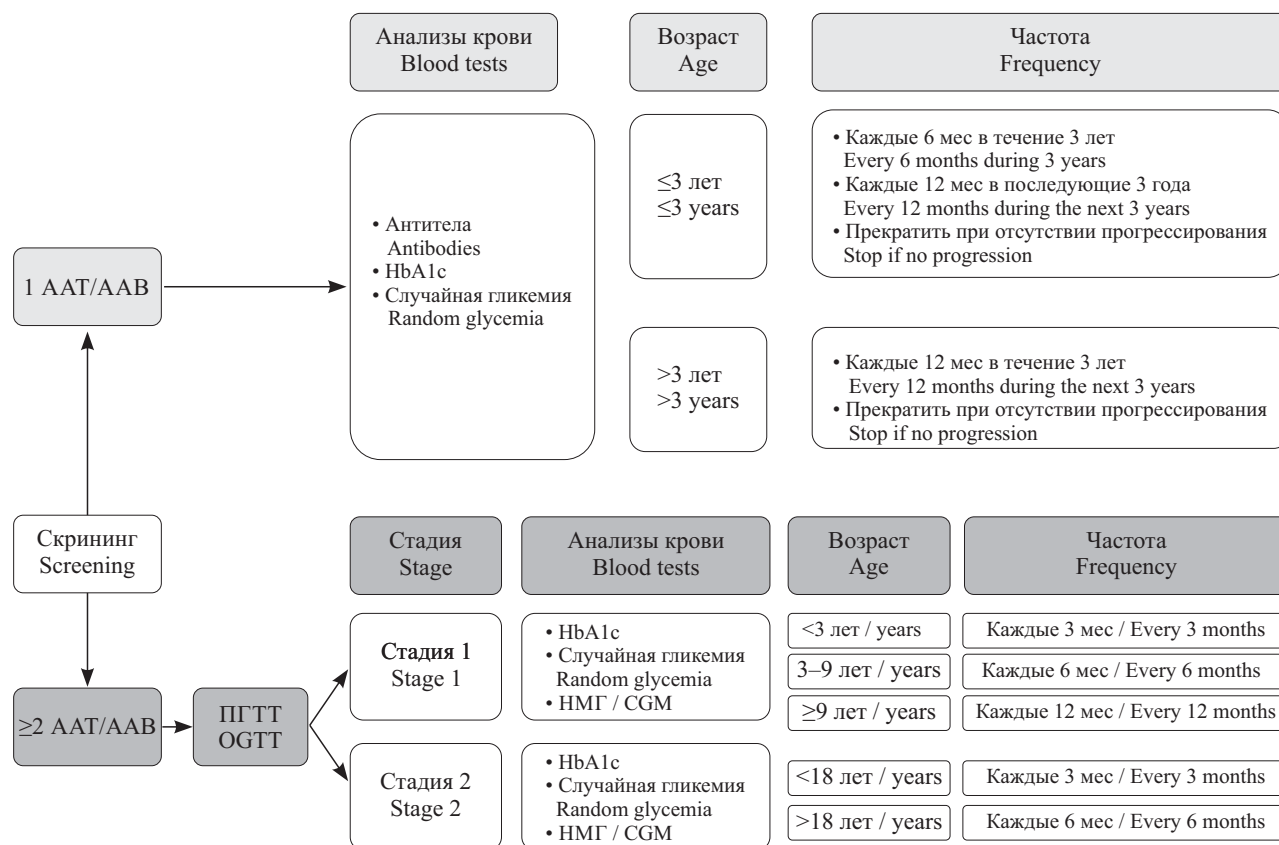


Рис. 4. Скрининг и мониторинг у детей и подростков при выявлении одного или нескольких типов островковых аутоантител (по [5]) (ААТ – аутоантитело; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; HbA1c – гликированный гемоглобин; НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы)

Fig. 4. Screening and monitoring in children and adolescents with single or multiple types of islet autoantibodies (according to [5]) (AAB – autoantibody; OGTT – oral glucose tolerance test; HbA1c – glyated hemoglobin; CGM – continuous glucose monitoring)

клеток ПЖ [32]. До недавнего времени все попытки иммунотерапевтических вмешательств не достигали существенных успехов, в лучшем случае уменьшая скорость разрушения бета-клеток, но не останавливая иммунный процесс и не позволяя нормализовать гликемию [33]. Наиболее многообещающие результаты на доклинических и клинических этапах показал муромонаб, являющийся иммуносупрессором CD3 Т-лимфоцитов. Муромонаб – первое моноклональное антитело, одобренное для клинического использования. Однако побочные эффекты, связанные с применением этого препарата, привели к его отзыву [32].

В ноябре 2022 г. в США был одобрен теплизумаб для пациентов с доклинической стадией болезни в возрасте 8 лет и старше. Этот препарат является моноклональным антителом к CD3 рецепторам Т-лимфоцитов, показавшим эффективность в замедлении прогрессирования СД1 со 2-й до 3-й стадии [34]. В рандомизированном

Sims et al. (2021), which showed that the median time before diagnosis of stage 3 T1DM was 59,6 months in those who received a 14-day course of teplizumab, and 27,1 months in those in the placebo group [37].

The problems with the use of teplizumab include its restricted indications for patients with stage 2 T1DM treatment, which in turn requires the development of new screening programs to identify the target group of patients, as well as the high cost of the drug (\$194 000) [5].

CONCLUSION

T1DM is a chronic autoimmune disease characterized by immune-mediated destruction of pancreatic beta cells. The exact etiology of T1DM is currently unknown and is thought to involve a complex interaction of genetic susceptibility and environmental risk factors.

Screening for islet AAB allows for the diagnosis of T1DM at early stages, several months or even years

платцебо-контролируемом исследовании фазы 2 с участием 76 чел. с СД1 2-й стадии, имеющих родственников с установленным СД1, медиана времени развития клинического заболевания была на 2,7 года больше в группе пациентов, получивших 14-дневный курс теплизумаба, по сравнению с группой плацебо [5].

Протестированы различные режимы приема препарата в пяти рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). У пациентов с впервые выявленным манифестным СД1 теплизумаб задерживал снижение уровня С-пептида, улучшал гликемический контроль и снижал потребность в инсулине в среднем на 1-2 года. Исследования препарата у родственников пациентов из группы риска показали снижение заболеваемости СД1 в течение 2 лет наблюдения. Среди побочных эффектов отмечались транзиторная сыпь, цитопения, тошнота, рвота, инфекции [2]. E.L. Ramos et al. (2023) оценивали в РКИ сохранение бета-клеток ПЖ у пациентов, получавших теплизумаб или плацебо в течение двух 12-дневных курсов. В группе лечения теплизумабом на 78-й неделе выявлены значительно более высокие стимулированные уровни С-пептида по сравнению с группой плацебо [35]. Нежелательные явления были схожи с сообщенными N.M. Fanaropoulou et al. (2024) [2].

Влияние теплизумаба на сохранение эндогенной выработки инсулина было оценено по С-пептиду в обобщенной когорте пяти РКИ ($n = 609\ 375$ чел. в группе теплизумаба и 234 в группе плацебо) при 3-й стадии СД1 [36]. Выявлено значительное улучшение стимулированного С-пептида по сравнению с исходным уровнем в первый год (среднее увеличение на $0,08$ нмоль/л) и во второй год (среднее увеличение на $0,12$ нмоль/л) после одного или двух курсов теплизумаба, что подтверждает эффективность действия препарата для сохранения функции β -клеток, оцененной с помощью С-пептида [36]. Представленные результаты коррелируют с данными E.K. Sims et al. (2021), показавшими, что медиана времени до постановки диагноза СД1 3-й стадии составляла 59,6 мес у получавших 14-дневный курс теплизумаба и 27,1 мес у лиц из группы плацебо [37].

Проблемы использования теплизумаба заключаются в его ограниченном показании к применению у пациентов со 2-й стадией СД1, что, в свою очередь, требует разработки новых программ скрининга для выявления целевой группы пациентов, а также в высокой стоимости препарата (194 000 долларов США) [5].

before the development of dysglycemia and manifest clinical symptoms and provides dynamic clinical and laboratory monitoring of the patient and training in healthy lifestyle principles. Diagnosis of the disease at preclinical stages can prevent the DKA development at the onset of the disease and reduce the risk of long-term complications in the future. In this regard, international consensus recognizes screening as appropriate and economically justified.

In November 2022, the Food and Drug Administration approved teplizumab for clinical use in adults and children over 8 years of age to prevent the T1DM autoimmune process progression. Teplizumab is the first drug in the history of diabetology approved to delay the progression of the clinical stage of T1DM in individuals with at least two islet AAT but with initial carbohydrate metabolism disorders: impaired fasting glucose level or impaired glucose tolerance according to OGTT. At the time of writing our review, teplizumab is not registered in the Russian Federation; clinical trials are underway.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД1 – хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется иммуноопосредованным разрушением бета-клеток ПЖ. На сегодняшний день точная этиология СД1 не известна: считается, что в основе этого заболевания лежит сложное взаимодействие генетической восприимчивости и факторов риска окружающей среды.

Скрининг на ААТ к островковым клеткам позволяет диагностировать СД1 на ранних стадиях, за несколько месяцев или даже лет до развития дисгликемии и манифестных клинических симптомов и обеспечить динамическое клинко-лабораторное наблюдение за пациентом и обучение принципам здорового образа жизни. Диагностика заболевания на доклинических стадиях может предотвратить развитие ДКА в дебюте заболевания и снизить риск развития долгосрочных осложнений в дальнейшем. В связи с этим международные консенсусы признают скрининг целесообразным и экономически обоснованным.

В ноябре 2022 г. Food and Drug Administration одобрило использование теплизумаба для клинического применения у взрослых и детей старше 8 лет с целью профилактики прогрессирования аутоиммунного процесса при СД1. Теплизумаб – первое в истории диабетологии средство, одо-

бренное для замедления развития клинической стадии СД1 у лиц с наличием не менее двух островковых ААТ, но имеющих начальные нарушения углеводного обмена: нарушение гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе по данным ПГТТ. На момент написания

статьи теплизумаб не зарегистрирован в Российской Федерации; проводятся клинические исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akil A.A., Yassin E., Al-Maraghi A. et al. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era // *J. Transl. Med.* 2021;19(1):137. DOI: 10.1186/s12967-021-02778-6.
2. Fanaropoulou N.M., Tsatsani G.C., Koufakis T., Kotsa K. Teplizumab: promises and challenges of a recently approved monoclonal antibody for the prevention of type 1 diabetes or preservation of residual beta cell function // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2024;20(2):185-196. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2281990.
3. So M., Speake C., Steck A.K. et al. Advances in type 1 diabetes prediction using islet autoantibodies: beyond a simple count // *Endocr. Rev.* 2021;42(5):584-604. DOI: 10.1210/endrev/bnab013.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024 // *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-S42. DOI: 10.2337/dc24-S002.
5. Haller M.J., Bell K.J., Besser R.E.J. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes // *Horm. Res. Paediatr.* 2024;97(6):529-545. DOI: 10.1159/000543035.
6. Schatz D.A., Bingley P.J. Update on major trials for the prevention of type 1 diabetes mellitus: the American Diabetes Prevention Trial (DPT-1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001;14(Suppl 1):619-622. DOI: 10.1515/jpem.2001.14.s1.619.
7. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.В., Шешко Е.Л. и др. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы // *Проблемы эндокринологии.* 2024;70(5):76-83. DOI: 10.14341/probl13515.
8. Patterson C.C., Harjutsalo V., Rosenbauer J. et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study // *Diabetologia.* 2019;62(3):408-417. DOI: 10.1007/s00125-018-4763-3.
9. Insel R.A., Dunne J.L., Atkinson M.A. et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964-1974. DOI: 10.2337/dc15-1419.
10. Li Y., Qian K., Wu D. et al. Incidence of childhood type 1 diabetes in Beijing during 2011–2020 and predicted incidence for 2025–2035: a multicenter, hospitalization-based study // *Diabetes Ther.* 2023;14(3):519-529. DOI: 10.1007/s13300-023-01367-8.
11. Knip M. Type 1 diabetes in Finland: past, present, and future // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):259-260. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00074-7.

REFERENCES

1. Akil A.A., Yassin E., Al-Maraghi A. et al. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. *J. Transl. Med.* 2021;19(1):137. DOI: 10.1186/s12967-021-02778-6.
2. Fanaropoulou N.M., Tsatsani G.C., Koufakis T., Kotsa K. Teplizumab: promises and challenges of a recently approved monoclonal antibody for the prevention of type 1 diabetes or preservation of residual beta cell function. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2024;20(2):185-196. DOI: 10.1080/1744666X.2023.2281990.
3. So M., Speake C., Steck A.K. et al. Advances in type 1 diabetes prediction using islet autoantibodies: beyond a simple count. *Endocr. Rev.* 2021;42(5):584-604. DOI: 10.1210/endrev/bnab013.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-S42. DOI: 10.2337/dc24-S002.
5. Haller M.J., Bell K.J., Besser R.E.J. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. *Horm. Res. Paediatr.* 2024;97(6):529-545. DOI: 10.1159/000543035.
6. Schatz D.A., Bingley P.J. Update on major trials for the prevention of type 1 DM: the American Diabetes Prevention Trial (DPT-1) and the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2001;14(Suppl 1):619-622. DOI: 10.1515/jpem.2001.14.s1.619.
7. Laptev D.N., Bezlepkin O.V., Sheshko E.L. et al. Main epidemiological indicators of type 1 diabetes mellitus in children in the Russian Federation for 2014–2023. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(5):76-83. DOI: 10.14341/probl13515. (In Russ.)
8. Patterson C.C., Harjutsalo V., Rosenbauer J. et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia.* 2019;62(3):408-417. DOI: 10.1007/s00125-018-4763-3.
9. Insel R.A., Dunne J.L., Atkinson M.A. et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964-1974. DOI: 10.2337/dc15-1419.
10. Li Y., Qian K., Wu D. et al. Incidence of childhood type 1 diabetes in Beijing during 2011–2020 and predicted incidence for 2025–2035: a multicenter, hospitalization-based study. *Diabetes Ther.* 2023;14(3):519-529. DOI: 10.1007/s13300-023-01367-8.
11. Knip M. Type 1 diabetes in Finland: past, present, and future. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(5):259-260. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00074-7.

12. Hussein S., Bandarian F., Salehi N. et al. The effect of vitamin D deficiency on immune-related hub genes: a network analysis associated with type 1 diabetes // *Cureus*. 2024;16(9):e68611. DOI: 10.7759/cureus.68611.
13. Hippich M., Beyerlein A., Hagopian W.A. et al.; TEDDY Study Group; Teddy Study Group. Genetic contribution to the divergence in type 1 diabetes risk between children from the general population and children from affected families // *Diabetes*. 2019;68(4):847-857. DOI: 10.2337/db18-0882.
14. Redondo M.J., Gignoux C.R., Dabelea D. et al. Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):597-608. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00159-0.
15. Norris J.M., Johnson R.K., Stene L.C. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):226-238. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7.
16. Cardwell C.R., Stene L.C., Joner G. et al. Maternal age at birth and childhood type 1 diabetes: a pooled analysis of 30 observational studies // *Diabetes*. 2010;59(2):486-494. DOI: 10.2337/db09-1166.
17. Censin J.C., Nowak C., Cooper N. et al. Childhood adiposity and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study // *PLoS Med*. 2017;14(8):e1002362. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002362.
18. Rodriguez-Calvo T. Enteroviral infections as a trigger for type 1 diabetes // *Curr. Diab. Rep*. 2018;18(11):106. DOI: 10.1007/s11892-018-1077-2.
19. Karavanaki K., Rodolaki K., Soldatou A. et al. Covid-19 infection in children and adolescents and its association with type 1 diabetes mellitus (T1d) presentation and management// *Endocrine*. 2023;80(2):237-252. DOI: 10.1007/s12020-022-03266-7.
20. Li C., Fu J., Ye Y. et al. The impact of vitamin D on the etiopathogenesis and the progression of type 1 and type 2 diabetes in children and adults // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024;15:1360525. DOI: 10.3389/fendo.2024.1360525.
21. Klenczar-Kciuk K.M., Seget S., Adamczyk P., Jarosz-Chobot P. Vitamin D deficiency is common among Polish children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus // *Endokrynol. Pol*. 2025;76(1):59-65. DOI: 10.5603/ep.100801.
22. Joshi K., Harris M., Cotterill A. et al. Continuous glucose monitoring has an increasing role in pre-symptomatic type 1 diabetes: advantages, limitations, and comparisons with laboratory-based testing // *Clin. Chem. Lab. Med*. 2023;62(1):41-49. DOI: 10.1515/cclm-2023-0234.
23. Sims E.K., Besser R.E.J., Dayan C. et al.; NIDDK Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Screening for type 1 diabetes in the general population: A status report and perspective // *Diabetes*. 2022;71(4):610-623. DOI: 10.2337/dbi20-0054.
24. Besser R.E.J., Ng S.M., Gregory J.W. et al. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? // *Arch. Dis. Child*. 2022;107(9):790-795. DOI: 10.1136/archdischild-2021-321864.
25. Sherwani S.I., Khan H.A., Ekhzaimy A. et al. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis
12. Hussein S., Bandarian F., Salehi N. et al. The effect of vitamin D deficiency on immune-related hub genes: a network analysis associated with type 1 diabetes. *Cureus*. 2024;16(9):e68611. DOI: 10.7759/cureus.68611.
13. Hippich M., Beyerlein A., Hagopian W.A. et al.; TEDDY Study Group; Teddy Study Group. Genetic contribution to the divergence in type 1 diabetes risk between children from the general population and children from affected families. *Diabetes*. 2019;68(4):847-857. DOI: 10.2337/db18-0882.
14. Redondo M.J., Gignoux C.R., Dabelea D. et al. Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):597-608. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00159-0.
15. Norris J.M., Johnson R.K., Stene L.C. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(3):226-238. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30412-7.
16. Cardwell C.R., Stene L.C., Joner G. et al. Maternal age at birth and childhood type 1 diabetes: a pooled analysis of 30 observational studies. *Diabetes*. 2010;59(2):486-494. DOI: 10.2337/db09-1166.
17. Censin J.C., Nowak C., Cooper N. et al. Childhood adiposity and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2017;14(8):e1002362. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002362.
18. Rodriguez-Calvo T. Enteroviral infections as a trigger for type 1 diabetes. *Curr. Diab. Rep*. 2018;18(11):106. DOI: 10.1007/s11892-018-1077-2.
19. Karavanaki K., Rodolaki K., Soldatou A. et al. Covid-19 infection in children and adolescents and its association with type 1 DM (T1d) presentation and management. *Endocrine*. 2023;80(2):237-252. DOI: 10.1007/s12020-022-03266-7.
20. Li C., Fu J., Ye Y. et al. The impact of vitamin D on the etiopathogenesis and the progression of type 1 and type 2 diabetes in children and adults. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024;15:1360525. DOI: 10.3389/fendo.2024.1360525.
21. Klenczar-Kciuk K.M., Seget S., Adamczyk P., Jarosz-Chobot P. Vitamin D deficiency is common among Polish children with newly diagnosed type 1 DM. *Endokrynol. Pol*. 2025;76(1):59-65. DOI: 10.5603/ep.100801.
22. Joshi K., Harris M., Cotterill A. et al. Continuous glucose monitoring has an increasing role in pre-symptomatic type 1 diabetes: advantages, limitations, and comparisons with laboratory-based testing. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2023;62(1):41-49. DOI: 10.1515/cclm-2023-0234.
23. Sims E.K., Besser R.E.J., Dayan C. et al.; NIDDK Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Screening for type 1 diabetes in the general population: A status report and perspective. *Diabetes*. 2022;71(4):610-623. DOI: 10.2337/dbi20-0054.
24. Besser R.E.J., Ng S.M., Gregory J.W. et al. General population screening for childhood type 1 diabetes: is it time for a UK strategy? *Arch. Dis. Child*. 2022;107(9):790-795. DOI: 10.1136/archdischild-2021-321864.
25. Sherwani S.I., Khan H.A., Ekhzaimy A. et al. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis

- of diabetic patients // Biomark. Insights. 2016;11:95-104. DOI: 10.4137/BMI.S38440.
26. Bonifacio E., Weiß A., Winkler C. et al.; TEDDY Study Group. An age-related exponential decline in the risk of multiple islet autoantibody seroconversion during childhood // *Diabetes Care*. 2021;44(10):2260-2268. DOI: 10.2337/dc20-2122.
 27. Ghalwash M., Dunne J.L., Lundgren M. et al.; Type 1 Diabetes Intelligence Study Group. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):589-596. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00141-3.
 28. Ghalwash M., Anand V., Lou O. et al.; Type 1 Diabetes Intelligence Study Group. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study // *Lancet Child Adolesc. Health*. 2023;7(4):261-268. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00350-9.
 29. Vehik K., Bonifacio E., Lernmark Å. et al.; TEDDY Study Group. Hierarchical order of distinct autoantibody spreading and progression to type 1 diabetes in the TEDDY Study // *Diabetes Care*. 2020;43(9):2066-2073. DOI: 10.2337/dc19-2547.
 30. Frohnert B.I., Ghalwash M., Li Y. et al.; T1DI Study Group. Refining the definition of stage 1 type 1 diabetes: an ontology-driven analysis of the heterogeneity of multiple islet autoimmunity // *Diabetes Care*. 2023;46(10):1753-1761. DOI: 10.2337/dc22-1960.
 31. Phillip M., Achenbach P., Addala A. et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2024;47(8):1276-1298. DOI: 10.2337/dci24-0042.
 32. Thakkar S., Chopra A., Nagendra L. et al. Teplizumab in type 1 diabetes mellitus: an updated review // *touchREV Endocrinol*. 2023;19(2):22-30. DOI: 10.17925/EE.2023.19.2.7.
 33. Лаптев Д.Н., Дедов И.И. На пути к профилактике сахарного диабета 1 типа: зарегистрирован первый в истории препарат, замедляющий развитие аутоиммунного процесса // *Сахарный диабет*. 2022;25(6):576-579. DOI: 10.14341/DM12988.
 34. Keam S.J. Teplizumab: first approval // *Drugs*. 2023;83(5):439-445. DOI: 10.1007/s40265-023-01847-y.
 35. Ramos E.L., Dayan C.M., Chatenoud L. et al.; PROTECT Study Investigators. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2023;389(23):2151-2161. DOI: 10.1056/NEJMo2308743.
 36. Herold K.C., Gitelman S.E., Gottlieb P.A. et al. Teplizumab: a disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves β -cell function // *Diabetes Care*. 2023;46(10):1848-1856. DOI: 10.2337/dc23-0675.
 37. Sims E.K., Bundy B.N., Stier K. et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals // *Sci. Transl. Med*. 2021;13(583):eabc8980. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc8980.
 26. Bonifacio E., Weiß A., Winkler C. et al.; TEDDY Study Group. An age-related exponential decline in the risk of multiple islet autoantibody seroconversion during childhood. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2260-2268. DOI: 10.2337/dc20-2122.
 27. Ghalwash M., Dunne J.L., Lundgren M. et al.; Type 1 Diabetes Intelligence Study Group. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):589-596. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00141-3.
 28. Ghalwash M., Anand V., Lou O. et al.; Type 1 Diabetes Intelligence Study Group. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2023;7(4):261-268. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00350-9.
 29. Vehik K., Bonifacio E., Lernmark Å. et al.; TEDDY Study Group. Hierarchical order of distinct autoantibody spreading and progression to type 1 diabetes in the TEDDY Study. *Diabetes Care*. 2020;43(9):2066-2073. DOI: 10.2337/dc19-2547.
 30. Frohnert B.I., Ghalwash M., Li Y. et al.; T1DI Study Group. Refining the definition of stage 1 type 1 diabetes: an ontology-driven analysis of the heterogeneity of multiple islet autoimmunity. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1753-1761. DOI: 10.2337/dc22-1960.
 31. Phillip M., Achenbach P., Addala A. et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(8):1276-1298. DOI: 10.2337/dci24-0042.
 32. Thakkar S., Chopra A., Nagendra L. et al. Teplizumab in type 1 DM: an updated review. *touchREV Endocrinol*. 2023;19(2):22-30. DOI: 10.17925/EE.2023.19.2.7.
 33. Laptev D.N., Dedov I.I. Towards prevention of type 1 diabetes: FDA approved first drug with potential to delay clinical stage of disease. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(6):576-579. DOI: 10.14341/DM12988. (In Russ.)
 34. Keam S.J. Teplizumab: first approval. *Drugs*. 2023;83(5):439-445. DOI: 10.1007/s40265-023-01847-y.
 35. Ramos E.L., Dayan C.M., Chatenoud L. et al.; PROTECT Study Investigators. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2023;389(23):2151-2161. DOI: 10.1056/NEJMo2308743.
 36. Herold K.C., Gitelman S.E., Gottlieb P.A. et al. Teplizumab: a disease-modifying therapy for type 1 diabetes that preserves β -cell function. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1848-1856. DOI: 10.2337/dc23-0675.
 37. Sims E.K., Bundy B.N., Stier K. et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci. Transl. Med*. 2021;13(583):eabc8980. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc8980.

ABOUT THE AUTHORS

Lyudmila A. Ruyatkina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Руйаткина Людмила Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-6762-5238.

Анмут Виктория Михайловна – клинический ординатор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0001-1179-2002.

Коваренко Маргарита Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии (факультет повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-5012-0364.

Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6762-5238.

Victoria M. Anmut – Clinical Resident, Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0001-1179-2002.

Margarita A. Kovarenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics (Faculty of Advanced Training and Professional Training of Physicians), Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-5012-0364.

