

Особенности течения MODY3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2 типа

Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Еремина И.А., Иванова О.Н., Прокофьев С.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

MODY (Maturity-onset diabetes of the young) представляет из себя гетерогенную группу заболеваний, в основе которых лежат мутации различных генов, и характеризуется дисфункцией β -клеток, с началом в молодом возрасте (до 25 лет) и ауто-сомно-доминантным наследованием. В настоящее время много работ посвящается нетипичным проявлениям сахарного диабета и трудностям дифференциального диагноза. Пациенты с MODY, как правило, не имеют избыточной массы тела, однако, по мере распространения ожирения в популяции, различные формы сахарного диабета, в том числе и диабет типа MODY, будут также сочетаться с ожирением, что видоизменяет клиническую картину заболеваний. В данной статье приводится клинический случай сахарного диабета у мальчика 13 лет, который демонстрирует особенности течения MODY3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: MODY3, HNF1 α , ожирение, сахарный диабет 2 типа, препараты сульфонилмочевины

MODY3 in the child with type 2 diabetes mellitus phenotype: case report

Kuraeva T.L., Sechko E.A., Eremina I.A., Ivanova O.N., Prokof'ev S.A.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

MODY is a heterogeneous group of diseases that stem from certain genetic mutations and are characterized by β -cell dysfunction, early clinical onset (before the age of 25) and autosomal dominant inheritance. Nowadays many studies address atypical variants of diabetes mellitus (DM) and consequential problems in differential diagnosis. Though generally patients with MODY have normal body weight, the ongoing spread of obesity will probably produce comorbid forms and thus alter clinical picture. We present a case of DM in a 13-year-old patient that characterizes development of MODY3 in type 2 DM-like phenotype.

Keywords: MODY3, HNF1 α , obesity, type 2 diabetes mellitus, sulfonylurea

До недавнего времени все случаи сахарного диабета (СД) в детском возрасте относили к диабету 1 типа (СД1), однако в последнее десятилетие стало очевидно, что не весь диабет относится к аутоиммунной форме заболевания и приводит к деструкции β -клеток поджелудочной железы с абсолютной недостаточностью инсулина. В настоящее время у детей и подростков все чаще идентифицируют СД 2 типа (СД2), а также диабет взрослого типа у молодых лиц — MODY (Maturity-onset diabetes of the young). По данным Pearson E., McAlpine R., среди пациентов до 35 лет с впервые выявленным диабетом преобладает СД1, который составляет 74% от всех случаев; СД2 менее распространен среди пациентов молодого возраста, но вероятность развития увеличивается с возрастом и степенью ожирения; MODY встречается наиболее редко, его частота составляет 0,3–2,4%, хотя эти цифры, вероятнее всего, занижены, в связи с высокой стоимостью генетического исследования [1]. Появилась необходимость проводить дифференциальный диагноз между различными формами диабета, так как это позволяет предсказать клиническое течение заболевания, своевременно проводить скрининг осложнений, выявлять ассоциированные с СД заболевания, а также имеет решающее значение в определении стратегии терапии. Верификация диагноза имеет большое значение и для родственников пациента,

так как она может привести к коррекции и правильному лечению других членов семьи с СД, в случае выявления моногенного диабета, а также осуществить медико-генетическое консультирование [2].

СД1 характеризуется абсолютной недостаточностью секреции инсулина. Начинается остро, часто с кетоацидоза, с высокими показателями гипергликемии. У 85–90% людей с гипергликемией выявляются серологические маркеры аутоиммунного процесса — антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD), островково-клеточные цитоплазматические аутоантитела (ICA), антиинсулиновые антитела (IAA) [2]. По данным Титович Е.В. и соавт., среди заболевших СД1 73% были положительными по антителам, а 27% — отрицательными по аутоантителам на момент обследования [3].

СД2 развивается в связи с дисфункцией β -клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентностью. Большинство пациентов, которым был установлен диагноз СД2, имели избыточную массу тела или ожирение. СД2 также ассоциируется с артериальной гипертензией, дислипидемией, неалкогольной жировой болезнью печени, синдромом поликистоза яичников [4, 5].

MODY представляет из себя гетерогенную группу заболеваний, в основе которых лежат мутации различных генов и характеризующихся дисфункцией β -клеток, началом в молодом возрасте (до 25 лет), ауто-сомно-доми-

Таблица 1

Клиническая характеристика СД1, СД2 и моногенного диабета у детей и подростков (ISPAD 2009)			
Характеристика	СД1	СД2	Моногенный
Генетика	Полигенный	Полигенный	Моногенный
Возраст начала (дебюта)	От 6 месяцев до отрочества (ранний юношеский период)	Обычно в пубертатный период	Часто в постпубертате, за исключением глюкозокиназного и неонатального диабета
Клиническая картина	Начало чаще всего острое, быстрое	Вариабельная; от медленного, легкого (часто бессимптомного) до тяжелого течения	Вариабельная
Ассоциации с другими аутоиммунными заболеваниями	Да	Нет	Нет
Кетоз	Часто встречается	Встречается не часто	Часто встречается при неонатальном диабете, редко – при других формах
Ожирение	Популяционная распространенность	Повышенная частота встречаемости	Популяционная частота встречаемости
Acantosis nigricans	Нет	Да	Нет
Частота встречаемости (% от всех случаев СД у молодых людей)	Обычно >90%	Большинство стран менее 10%, Япония 60–80%	1–3%

нантным наследованием [6]. Во многих странах, таких как Великобритания, Нидерланды, Дания, наиболее распространенной формой моногенного диабета является MODY3, в основе которого лежат мутации в гене *HNF-1α* (ядерный фактор-1α гепатоцитов), однако в Испании, Италии, Франции, Германии, Чехии чаще встречается MODY2 [7]. В российской популяции не выявлено различий в частотах встречаемости MODY2 и MODY3 [8]. Клиническая картина зависит от типа и локализации мутации [7]. При мутации, затрагивающей изомер *HNF1A* (A) (экзоны 8–10), заболевание было диагностировано в среднем в 25,5 лет, при мутациях, затрагивающих три изомера (экзоны 1–6), манифестация диабета наблюдается раньше – в среднем в 18,0 лет [9]. Известно более 350 мутаций гена *HNF-1α*, от которых может варьировать клиническая выраженность заболевания, а также возраст манифестации. Данная форма диабета чаще всего манифестирует в постпубертатном возрасте с гипергликемией без кетоацидоза и/или с глюкозурией при относительно невысоком уровне гликемии. В семейном анамнезе могут быть случаи диабета в двух, трех и более поколениях. Пациенты в начале заболевания могут находиться только на диетотерапии, но в большинстве случаев нуждаются в назначении сахароснижающих препаратов [10]. Препараты сульфонилмочевины эффективно снижают уровень гликемии при диабете типа MODY3, что позволяет перевести некоторых пациентов с инсулинотерапии на таблетированные препараты [11]. Однако некоторым из этих пациентов в конечном счете потребуются леченные инсулином, поскольку секреторная недостаточность β-клеток прогрессирует [12, 13]. MODY3 часто ошибочно диагностируется как СД1 или СД2 [14]. Предполагается, что в Великобритании более 80% случаев MODY не выявлены либо ошибочно диагностированы как СД1 или СД2 [15]. Клиническая характеристика СД1, СД2 и моногенного диабета представлена в таблице 1.

В настоящее время много работ посвящается нетипичным проявлениям СД и трудностям дифференциального диагноза. Так, например, в работе Bowden S.A., Hoffman R.P. описан клинический случай сочетания СД1 с наличием мутации в гене, характерном для MODY3, у подростка с ожирением [14].

Приводим собственное наблюдение

У мальчика с отягощенным семейным анамнезом по СД2 и избыточной массой тела впервые в возрасте 11 лет при диспансерном обследовании выявили повышенные гликемии натощак до 6,8 ммоль/л. Вес при рождении составлял 3900 г, рост 52 см. Гипергликемии в неонатальном возрасте не отмечалось. Выявленная в 11 лет гипергликемия не сопровождалась полидипсией, полиурией. Избыточная масса тела отмечается с 3 лет, когда в связи с бронхиальной астмой ребенок получал ингаляционную гормональную терапию (Флексатид), в настоящее время гормональной терапии не получает.

Папа мальчика, с избыточной массой тела, страдает СД с 26 лет, в течение 6 лет получал глибенкламид в дозировке 10 мг/сут, затем в 32 года в связи с неэффективностью терапии и развившимися сосудистыми осложнениями был переведен на базисно-болоусную инсулинотерапию человеческими генно-инженерными инсулинами средней продолжительности (инсулин-изофан) и пи короткого действия в общей суточной дозе 0,5–0,6 ЕД/кг. Имеются специфические осложнения СД: препролиферативная ретинопатия (состояние после лазеркоагуляции сетчатки обоих глаз в возрасте 35 лет), диабетическая полинейропатия, синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма. Уровень гликемии в настоящее время колеблется от 4 до 8 ммоль/л. Гликированный гемоглобин HbA_{1c} в августе 2011 – 7,1%, индекс массы тела (ИМТ) 26,5 кг/м². При проведении пищевой нагрузки завтраком с углево-

Таблица 2

Уровни гликемии и С-пептида у отца пробанда после нагрузки завтраком с углеводами		
Время, мин	Уровень гликемии, ммоль/л	Уровень С-пептида, нг/мл
0	10,4	1,1
60	15,1	1,7
120	15,0	2,0

дами получены следующие результаты: глюкоза натощак – 10,4 ммоль/л, на 120 мин – 15,0 ммоль/л; С-пептид натощак – 1,1 нг/мл, на 120 мин – 2,0 нг/мл (табл. 2). Таким образом, спустя 10 лет от манифестации СД на фоне проводимой инсулинотерапии выявляется сохранная секреция собственного инсулина без гиперинсулинизма и инсулинорезистентности.

У двоюродного деда по линии отца в 29 лет диагностирован СД2, последние 16 лет находится на инсулинотерапии. У двоюродной бабушки по отцовской линии также отмечалось транзиторное повышение уровня глюкозы на фоне стресса. Со стороны матери случаев СД не выявлено, но у бабушки и прабабушки по материнской линии отмечается ожирение.

Пробанд через 4 месяца после выявления повышенного уровня гликемии натощак был обследован в ФГБУ ЭНЦ. Гликемия натощак составляла 7,1 ммоль/л, HbA_{1c} – 6,7% ИМТ 26 кг/м² (SDS_{ИМТ} +2,4). Артериальное давление 120/70 мм рт. ст. Проявления аcantosis nigricans на коже не отмечалось. Уровни общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП находились в пределах нормы, выявлено повышение уровня триглицеридов (2,9 ммоль/л при норме – 0,05–2,26 ммоль/л). При проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с нагрузкой глюкозой (75 г) уровень гликемии натощак – 7,1 ммоль/л, через 2 ч – 12,8 ммоль/л; уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак – 6,7 мкЕ/мл, через 2 ч – 41,4 мкЕ/мл; С-пептид натощак – 2 нг/мл; через 2 ч – 6,1 нг/мл (табл. 3). Индексы инсулинорезистентности: Matsuda=4,26 (N>3,4), НОМА=2,11 (N<3,2), Каго 0,6 (N>0,3), таким образом, гликемический профиль характерен для СД, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности не выявлено.

Пациенту назначен метформин в дозе 1000 мг/сут.

Повторное обследование проведено через 9 месяцев. Контроль СД был недостаточным: диету не соблюдал, метформин принимал в дозе 500 мг/сут в связи с диспептическими явлениями. Уровень HbA_{1c} повысился до 7,8%. ИМТ составил 27,34 кг/м², SDS_{ИМТ} +2,67, прибавка массы тела за 9 месяцев – 7 кг. Артериальное давление в пределах 130/90–140/100 мм рт.ст. При про-

Таблица 3

Уровни гликемии, инсулина и С-пептида при проведении ОГТТ у пробанда (1 обследование)			
Время, мин	Уровень гликемии, ммоль/л	ИРИ, мкЕ/мл	С-пептид, нг/мл
0	7,1	6,7	2
30	10,6	21,9	3,3
60	13,3	38,4	5
90	14,1	45,8	5,8
120	12,8	41,8	6,1

ведении ОГТТ с нагрузкой глюкозы (75 г) уровень гликемии натощак составил 7,7 ммоль/л, максимальный уровень глюкозы 17,0 ммоль/л на 60 мин; базальный уровень инсулина – 4,7 мкЕ/мл, максимальный уровень инсулина 27,7 мкЕ/мл на 90 минуте; базальный уровень С-пептида – 2 нг/мл, максимальный уровень С-пептида – 5,6 нг/мл на 120 мин (табл. 4).

Глюкозурии, кетонурии, микроальбуминурии не отмечалось. Значения липидного профиля находились вне пределов нормальных значений: триглицериды 2,5 ммоль/л (при норме 0,05–2,26 ммоль/л), общий холестерин 5,7 ммоль/л (при норме 3,3–5,2 ммоль/л), холестерин ЛПНП 3,3 ммоль/л (при норме 1,1–3,0 ммоль/л). При инструментальном обследовании установлен жировой гепатоз печени. GAD, ICA, IAA не выявлены. Таким образом, за 9 месяцев отмечалось нарастание уровня HbA_{1c}, массы тела, появление артериальной гипертензии, нарастание дислипидемии.

Учитывая наличие СД в трех поколениях, а также отсутствие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, проведено молекулярно-генетическое исследование гена *HNF-1α*. Методом ПЦР и последующего прямого секвенирования выявлена гетерозиготная инсерция (ins 1 bp CCA→CCCA), приводящая к сдвигу рамки считывания: Pro 291 frame shift, в гене *HNF-1α*, что определяет диагноз MODY3. Та же мутация выявлена у отца. Родственники второй степени родства не обследованы.

Обсуждение

У детей с нарушением углеводного обмена в сочетании с ожирением может диагностироваться СД2 либо дебют СД1 на фоне ожирения. У нашего пациента в течение 4 месяцев наблюдения отмечалась гипергликемия без глюкозурии, кетонурии и кетоацидоза, а также отсутствие полидипсии, полиурии, потери веса, характерных для СД1. В ходе проведенного обследования антитела к GAD, ICA, IAA не были обнаружены, однако отсутствие аутоантител не является абсолютным диагностическим критерием [3], так как при манифестации СД1 в 20% случаев специфические аутоантитела не определяется, в то же время до 15% случаев аутоантитела определяются при СД2 [16–18]. В литературе описывались клинические случаи, когда у пациентов с диагнозом «Сахарный диабет 1 тип», у которых не определялись аутоантитела, находили мутации, характерные для MODY. Некоторых из этих пациентов удавалось успешно перевести с инсулинотерапии на препараты сульфонилмочевины. Напри-

Таблица 4

Уровни гликемии, инсулина и С-пептида при проведении ОГТТ у пробанда через 9 месяцев			
Время, мин	Уровень гликемии, ммоль/л	ИРИ, мкЕ/мл	С-пептид, нг/мл
0	7,7	4,7	2
30	12,0	14,0	2,7
60	17,0	20,5	3,5
90	17,4	27,7	5,5
120	17,0	23,0	5,6

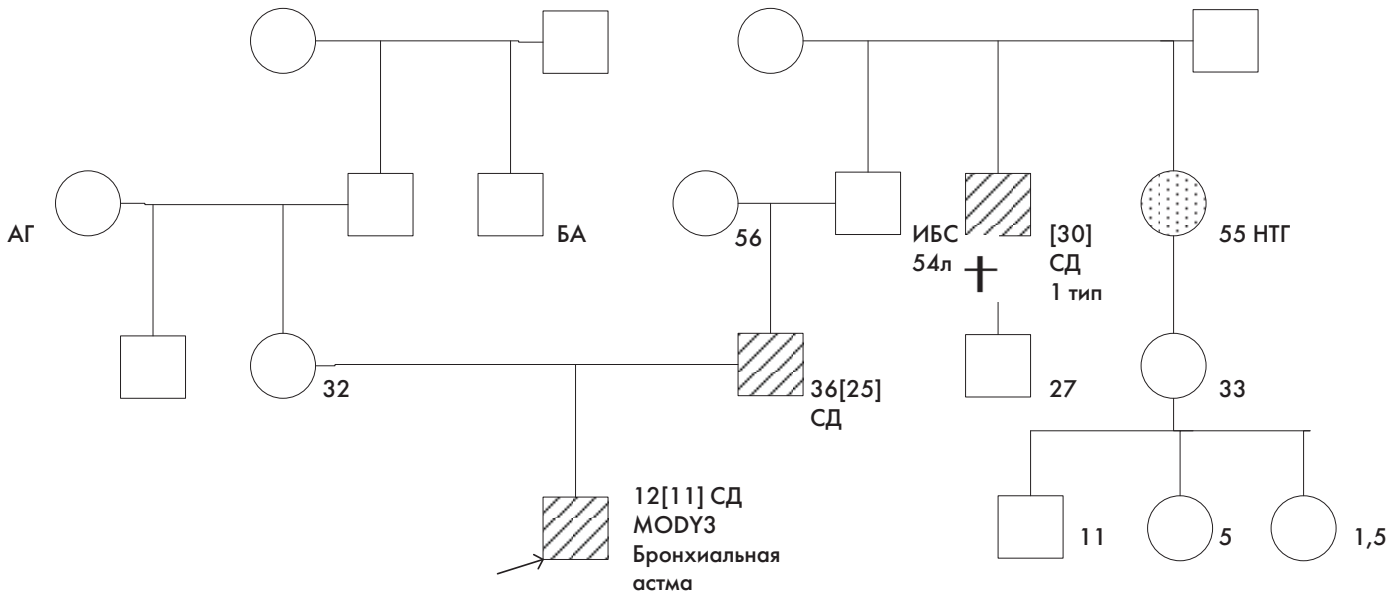


Рис. 1. Родословная семьи Ч.

СД – сахарный диабет, БА – бронхиальная астма; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия.

мер, Lambert PA и соавт. описали клинический случай: пробанд с диагнозом СД1, с высокой концентрацией диабета в семье, находящийся на инсулинотерапии в дозе 0,74 ед/кг, гликированный гемоглобин 7,6%, после выявления мутации в гене *HNF-1α* был переведен на препараты сульфонилмочевины (гликлазид) в суточной дозе 160 мг, после перевода уровень HbA_{1c} составил 7,8% [11]. У нашего пациента С-пептид находился в пределах нормы, что не может однозначно исключить диагноз СД1, так как на ранней доклинической стадии заболевания секреция инсулина, а следовательно и уровень С-пептида, длительное время оставались сохранными; кроме того у подростков с ожирением и СД1 инсулинорезистентность провоцирует более раннюю манифестацию заболевания, на стадии нормальной секреции С-пептида [19].

Наличие высокой семейной концентрации СД (диабет у отца и двоюродного деда, транзитное нарушение углеводного обмена у двоюродной бабушки), отсутствие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, отсутствие *acanthosis nigricans* позволили предположить наличие у ребенка и его отца моногенной формы СД. Установление подтипа MODY имеет важное значение при выборе терапевтической тактики и определения прогноза течения заболевания. Пациенты с диабетом типа MODY2 в детском и подростковом возрасте в большинстве случаев могут находиться только на диете, а больные СД MODY1 и 3 часто оказываются чувствительны к препаратам сульфонилмочевины [10].

Развитие MODY2 связано с мутацией гена глюкокиназы. Средний уровень гликемии находится в пределах 5,5–8 ммоль/л, гипергликемия, как правило, не прогрессирует [7,13]. HbA_{1c} находится, в основном, чуть ниже или чуть выше верхнего предела нормы (5,5–5,7%), повышение уровня глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста через 2 часа после нагрузки глюкозой

незначительно [2], что не укладывается в наш клинический случай.

MODY 1 (*HNF-4α*) и MODY 3 (*HNF-1α*) имеют схожий фенотип, так как ген *HNF-4α* регулирует экспрессию гена *HNF-4α*, за исключением того, что при MODY1 отсутствует низкий почечный порог, однако глюкозурия не является обязательным проявлением MODY3. Возраст манифестации MODY1, как правило, выше [2]. Однако клинически достоверно определить тип MODY невозможно, наибольшей специфичностью и чувствительностью обладает генетическое тестирование, которое является золотым стандартом диагностики MODY [1, 20]. У пациента и его отца обнаружена мутация в гене *HNF-1α*. Генетическое подтверждение мутации имеет большое значение для родственников пробанда, так как это позволяет рано заподозрить и обнаружить СД до начала клинических проявлений.

Ядерный фактор-1α гепатоцитов (*HNF-1α*) является фактором транскрипции, который участвует в экспрессии нескольких генов печени, также действует как слабый трансактиватор гена инсулина. У лиц с развившимся диабетом и у носителей мутаций в ответ на введение глюкозы выявляется нарушение секреции инсулина. До 10-летнего возраста большинство носителей имеют нормогликемию натощак, у детей старшего возраста гликемия натощак незначительно превышает верхнюю границу нормы, затем отмечается прогрессирующее нарушение углеводного обмена вследствие нарушения толерантности к глюкозе. При проведении ОГТТ выявляется тип кривой, характерный для диабета, С-пептид натощак находится в пределах нормы, инсулинорезистентности не выявляется [9, 19]. Больные MODY 3, как правило, не имеют избыточной массы тела [2], дислипидемии и артериальной гипертензии, *acanthosis nigricans* [21], что отличает этот тип диабета от СД2.

Принимая во внимание наличие у ребенка, у которого обнаружена мутация в гене *HNF-1α*, наличие избытка массы тела, повышенного артериального давления, нарушение липидемического профиля, можно предполагать сочетание СД2 и тип MODY3. Однако по мере распространения ожирения в популяции различные формы СД, в том числе СД1 и диабет типа MODY, будут также сочетаться с ожирением, что видоизменяет клиническую картину заболеваний. Bowden SA, Hoffman RP описали клинический случай, когда у 17-летней девочки с ожирением (ИМТ 36,4 кг/м³), с отягощенной наследственностью по СД2 (у отца, бабушки, тети и дяди), положительными аутоантителами была выявлена мутация в гене *HNF-1α* [14].

У отца, имеющего ту же мутацию, СД диагностирован позже, чем у сына – в 26 лет. На фоне низкой комплаентности (больной никогда не соблюдал диету),

терапия глибенкламидом была недостаточно эффективной. Однако даже спустя 10 лет от диагностики диабета пациент имел значимый уровень С-пептида, хотя и вдвое ниже, чем у сына. Быстро развившаяся ретинопатия (через 6 лет) является, очевидно, следствием декомпенсации СД в первые годы заболевания. Следует также отметить достаточно стабильное течение диабета – при отсутствии самоконтроля уровень HbA_{1c} на инсулинотерапии был 7,1%, и невысокую потребность в инсулине – 0,5 Ед/кг массы тела.

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость проведения молекулярно-генетического исследования у детей и подростков с фенотипом СД2 на MODY при отсутствии инсулинорезистентности в случае доминантного наследования в семье.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при подготовке публикации.

Список литературы

- Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1265–1272. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2418-8>
- Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD. 2009. 239 с.
- Титович ЕВ, Кураева ТЛ, Прокофьев СА, Петеркова ВА, Дедов ИИ. HLA-гаплотипы, аутоантитела к β-клеткам: роль в прогнозировании сахарного диабета 1 типа (результаты 11-летнего наблюдения). *Сахарный диабет*. 2010; (4): 12–17.
- Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Clinical presentation and treatment of type 2 diabetes in children. *Pediatr Diabetes*. 2007 Dec;8 Suppl 9:16–27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00330.x>
- Кураева ТЛ, Дубинина ИА. Клиника и дифференциальная диагностика сахарного диабета 2 типа в детском возрасте. *Сахарный диабет*. 2009;(3):16–21.
- Tattersal RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type of diabetes in young people. *Diabetes*. 1975 Jan;24(1):44–53.
- Nyunt O, Wu JY, McGown IN, Harris M, Huynh T, Leong GM, Cowley DM, Cotterill AM. Investigating Maturity Onset Diabetes of the Young. *Clin Biochem Rev*. 2009 May;30(2):67–74.
- Кураева ТЛ, Зильберман ЛИ, Прокофьев СА, Иванова ОН, Еремина ИА, Сечко ЕА, Щеглова ОС, Дианов ОА, Шайтарова АВ. MODY – диабет у детей и подростков. Сборник тезисов VI Всероссийского конгресса эндокринологов, 27–31 мая 2012. Москва; 2012. С. 577.
- Harries LW, Ellard S, Stride A, Morgan NG, Hattersley AT. Isoforms of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes. *Hum Mol Genet*. 2006 Jul 15;15(14):2216–2224.
- Habebe AM, George ET, Mathew V, Hattersley AL. Response to oral gliclazide in a pre-pubertal child with hepatic nuclear factor-1 alpha maturity onset diabetes of the young. *Ann Saudi Med*. 2011 Mar–Apr;31(2):190–193. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0256-4947.75590>
- Lambert AP, Ellard S, Allen LI, Gallen IW, Gillespie KM, Bingley PJ, Hattersley AT. Identifying Hepatic Nuclear Factor 1 Mutations in Children and Young Adults With a Clinical Diagnosis of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Feb;26(2):333–337.
- Кураева ТЛ, Зильберман ЛИ, Титович ЕВ, Петеркова ВА. Генетика моногенных форм диабета. *Сахарный диабет*. 2011;(1):20–27.
- Петеркова ВА, Кураева ТЛ, Зильберман ЛИ, Емельянов АО. Моногенные формы сахарного диабета у детей и подростков. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика*. Под редакцией академика РАН и РАМН Дедова ИИ, профессора Шестаковой МВ. М: Медицинское информационное агентство; 2011. С. 667–699.
- Bowden SA, Hoffman RP. Triple diabetes: coexistence of type 1 diabetes mellitus and a novel mutation in the gene responsible for MODY3 in an overweight adolescent. *Pediatr Diabetes*. 2008 Apr;9(2):162–164. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00335.x>
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010 Dec;53(12):2504–2508. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>.
- Zeitler P. Approach to the Obese Adolescent with New-Onset Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5163–5170. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-0958>
- Reinehr T, Schober E, Wiegand S, Thon A, Holl R; DPV-Wiss Study Group. β-Cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child*. 2006 Jun;91(6):473–477.
- Umpaichitra V, Banerji MA, Castells S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; (15):525–230.
- Кураева ТЛ, Дубинина ИА. Клиническая и дифференциальная диагностика сахарного диабета 2 типа в детском возрасте. *Сахарный диабет*. 2009;(3):16–21.
- Дедов ИИ, Зубкова НА, Арбатская НЮ, Аكوпова АГ, Тюльпаков АН. MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России. *Проблемы эндокринологии*. 2009; (3):3–8.

21. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT; European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecu-

lar genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. Diabetologia. 2008 Apr;51(4):546–553. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-008-0942-y>

Кураева Тамара Леонидовна

проф., д.м.н., зав. отделением диабета Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Сечко Елена Александровна

клинический ординатор Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: elena.sechko@bk.ru

Еремина Ирина Александровна

аспирант Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Иванова Ольга Николаевна

к.б.н., в.н.с. лаборатории генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Прокофьев Сергей Александрович

к.б.н., зав. лабораторией генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва