

Сахарный диабет 2 типа, склонный к кетозу

Н.А. Молитвослова, Т.В. Никонова

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

В промежуточной зоне между двумя основными типами сахарного диабета находятся идиопатические формы, в том числе сахарный диабет 2 типа (СД2), склонный к кетозу. В представленном обзоре проанализированы причины появления и распространения, а также дан дифференциальный диагноз СД2, склонного к кетозу.

Ключевые слова: идиопатический сахарный диабет 2 типа, кетоз, аутоиммунитет, HLA-антигены, инсулинотерапия

Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus (review of the literature)

N.A. Molitvoslova, T.V. Nikonova

Endocrinological Research Centre, Moscow

Idiopathic ketosis-prone type 2 diabetes is intermediate between two major forms of diabetes mellitus. The aim of this review is to analyse factors contributing to its development and occurrence and to discuss approaches to differential diagnosis of this pathology.

Key words: idiopathic type 2 diabetes mellitus, ketosis, autoimmunity, HLA antigens, insulinotherapy

В последние годы наблюдается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом. В типичных случаях диагностика сахарного диабета 1 и 2 типа (СД1 и СД2) не представляет сложностей для врача. Основным маркером СД1 являются аутоантитела. Между тем, некоторые пациенты с СД1 не имеют маркеров аутоиммунного процесса и классифицируются как идиопатический подтип. К СД1 их относят в связи с острым началом заболевания, выраженной гипергликемией и кетоацидозом.

Диабетический кетоацидоз является серьезным проявлением декомпенсации СД. Длительное время диабетический кетоацидоз считали клинической особенностью СД1, аутоиммунного поражения β -клеток поджелудочной железы, характеризующегося развитием необратимой недостаточности инсулина.

Между тем в 1987 году Winter с соавт. [1] описали группу из 12 пациентов афроамериканского происхождения, у которых в дебюте СД наблюдалась выраженная гипергликемия и кетоацидоз, но в то же время заболевание имело ряд черт, характерных для СД2. Около 46% пациентов страдало ожирением, а показатели секреции инсулина в ответ на прием смешанной пищи оказались средними между значениями, полученными в группе контроля и группе пациентов с СД1. При этом антитела к островковым клеткам выявлены не были. Данная форма была названа атипичным сахарным диабетом. Надо отметить, что пациенты из данной группы после отмены инсулинотерапии поддерживали оптимальный уровень гликемии, находясь на диетотерапии или получая пероральные сахароснижающие препараты. В течение последнего десятилетия выявляемость данной формы СД резко возросла и составила около 25–50% всех впервые выявленных случаев среди пациентов афроамериканского и испаноамериканского происхождения [2–8]. Хотя большинство случаев описано среди африканцев [9] и афроамериканцев, появились данные о случаях атипичного диабета среди коренного населения Америки [10], Японии [11, 12], Китая [13–15], испанцев [16, 17] и белой популяции [16, 18]. Так как данный тип СД имел черты 1 и 2 типа, то в литературе данная форма заболевания упоминалась под различными названиями, а именно: сахарный диабет тип 1В, идиопатический сахарный диабет, атипичный диабет, Flatbush диабет [4], сахарный диабет тип 1.5, а позднее СД2, склонный к кетозу [18–20].

Данный подтип СД характеризуется тем, что в 2–3 раза чаще встречается у мужчин, большинство составляют пациенты сред-

него возраста (от 33 до 53 лет), многие имеют избыточную массу тела (ИМТ от 28 до 35 кг/м²) и отягощенный наследственный анамнез по СД2. Как правило, заболевание развивается остро и в дебюте характеризуется появлением кетоза или кетоацидоза. В анамнезе имеются жалобы на полидипсию, полиурию и потерю массы тела от 4 до 12 кг. Чаще всего данные симптомы появляются за 4–6 недель до развития кетоацидоза [2, 5, 6, 21–27]. При обследовании выявляются признаки дегидратации, сухость слизистых оболочек и тахикардия. Биохимические параметры не отличаются от таковых у пациентов с кетоацидозом без избыточной массы тела: гликемия от 38 до 40 ммоль/л, уровень pH от 7,22 до 7,25, гликированный гемоглобин от 12 до 14% [2, 3, 26, 28].

Особенностью клинического течения СД2, склонного к кетозу, является возможность развития ремиссии на фоне отмены инсулинотерапии. По данным McFarlane с соавт. [5], 42% пациентов афроамериканского происхождения, госпитализированных с впервые выявленным кетоацидозом, достигли ремиссии продолжительностью до 20 месяцев, спустя 83 дня от момента начала инсулинотерапии. При этом критериями ремиссии считались: уровень гликированного гемоглобина 6,3% и менее, показатель глюкозы плазмы крови натощак менее 6,6 ммоль/л через 3 месяца после полной отмены терапии. По результатам исследования Mauvais-Jarvis с соавт. ремиссия была достигнута у 76% пациентов африканского происхождения (sub-Saharan African) с впервые выявленным кетоацидозом после отмены инсулинотерапии, продолжительность которой в среднем составила 14,3 недели. При этом 40% пациентов даже спустя 10 лет от начала наблюдения не потребовалась дальнейшая инсулинотерапия [6].

Тем не менее, в ряде исследований показано, что возможен рецидив гипергликемии и кетоацидоза у пациентов, находившихся только на диете после отмены инсулинотерапии. В течение двух лет рецидив гипергликемии имел место у 60% пациентов, находящихся на диетотерапии [2, 8, 28]. Полагают, что в таких случаях терапия препаратами сульфонилмочевины или метформином может способствовать продлению периода нормогликемии и предупреждению развития кетоацидоза [2, 6, 28].

Однако некоторые авторы, напротив, не наблюдали выраженного ответа на пероральную сахароснижающую терапию и рекомендовали длительную инсулинотерапию пациентам с СД2, склонным к кетозу [16–18].

С целью изучения этиологии и патогенеза СД2, склонного к кетозу, была проведена целая серия иммуногенетических исследований. Установлено, что среди пациентов с СД2, склонным к кетозу, положительные аутоиммунные маркеры (аутоантитела к островковым клеткам, к инсулину, к глутаматдекарбоксилазе, к тирозинфосфатазе) обнаруживаются с частотой до 18%. Среди пациентов афроамериканского происхождения с диабетическим кетоацидозом, страдающих ожирением, аутоантитела встречаются в 17% случаев, что схоже с показателем среди пациентов с ожирением, но имеющих гипергликемию без кетоацидоза (16%). В то же время у пациентов с диабетическим кетоацидозом, не страдающих избыточным весом, аутоантитела обнаруживаются в 66% случаев [2, 6, 28].

Следует отметить, что пациенты с СД2, склонным к кетозу, с положительными аутоантителами, имели значительно более низкий уровень базальной и стимулированной секреции инсулина по сравнению с пациентами, не имеющими аутоантител [29, 30], чаще возникали рецидивы гипергликемии и необходимость пожизненной инсулинотерапии [6]. Возможно, в данном случае можно говорить о развитии у данных пациентов сахарного диабета с поздним аутоиммунным началом у взрослых (LADA) (Latent autoimmune diabetes in adults) [31–35], так как в последующем у данных пациентов появляются признаки инсулинового дефицита и развивается полная недостаточность функции островковых клеток [34, 36].

Поиск возможных патогенетических факторов продолжается. В одном из последних исследований было выявлено, что в группе пациентов с СД2, склонным к кетозу, часто встречались антитела к вирусу герпеса 8 типа (HHV-8) [37]. Вопрос о роли вирусной инфекции в развитии СД2, склонного к кетозу, требует дальнейшего изучения.

Анализ генетических маркеров не дал однозначных результатов. Большинство исследователей не обнаружило ассоциации СД2, склонного к кетозу, с антигенами системы HLA [1–3, 6, 7]. Напротив, ряд других авторов выявили высокий уровень встречаемости антигенов DR3 и DR4 по сравнению с общей популяцией [4, 7, 16]. Maldonado с соавт. [16] выявили взаимосвязь генов HLA класса II с наличием аутоантител в группе пациентов с диабетическим кетоацидозом. Было обнаружено, что среди пациентов, имеющих аутоантитела, выше частота встречаемости аллелей *DQA*03* и *DQB1*02*, которые высоко ассоциированы с аутоиммунной формой СД1. Однако встречаемость данных аллелей комплекса HLA среди пациентов с отрицательными антителами была низкой. Так как у большинства пациентов с СД2, склонным к кетозу, иммунные маркеры отрицательны, то, вероятнее всего, отсутствует значимая ассоциация комплекса HLA с данной формой сахарного диабета. Позднее было обнаружено, что в группе пациентов афроамериканского происхождения, не имеющих аутоантител и с относительно сохранной функцией β -клеток (A-, β +), встречаемость протективной аллели *DQB1*0602* значительно выше по сравнению с группой контроля [38, 39].

Тем не менее, вероятнее всего, имеется генетическая предрасположенность к развитию СД2, склонного к кетозу. Однако не известно, имеет ли место полигенный тип наследования или ведущая роль принадлежит одному гену. Было сделано предположение, что точечная мутация *Gly574Ser* в гене *HNF1* является маркером развития СД2, склонного к кетозу, у детей и подростков афроамериканского происхождения [40], но более позднее исследование не подтвердило наличие данной ассоциации [41].

Затем была выявлена миссенс-мутация *Arg121Trp* в гене *PAX4* у пациентов из Японии с СД2 с ранним началом и выраженным инсулинодефицитом [42]. *PAX4* является фактором транскрипции, который играет ключевую роль в процессе дифференцировки эмбриональных клеток-предшественников в зрелые инсулинсекретирующие β -клетки в поджелудочной железе у млекопитающих [43].

У пациентов, принадлежащих к японской этнической группе и являющихся носителями *Arg121Trp*, отмечалась либо транзиторная потребность в инсулине в дебюте СД, либо быстро развивалась абсолютная недостаточность инсулина, что свидетельствует о том, что мутация гена *PAX4* приводит к тяжелому повреждению функции β -клеток. Позднее была выявлена *R133W* мутация *PAX4* (в 4% случаев гомозиготы, в 27% случаев гетерозиготы) у пациентов с СД2, склонным к кетозу, из Западной Африки [44]. Так как было выявлено 15% гетерозиготных носителей *R133W* среди пациентов с СД2, 22% гетерозиготных носителей в общей западно-африканской популяции и 14% в общей афроамериканской популяции, но не было обнаружено ни одного носителя среди белой популяции, то был сделан вывод о том, что данная мутация, вероятнее всего, не предрасполагает к развитию СД2, склонного к кетозу, а является популяционно специфической.

С целью определения степени нарушения функции β -клеток у пациентов с СД2, склонным к кетозу, проводились исследования уровня инсулиновой секреции в ответ на прием пищи, пероральное и внутривенное введение глюкозы и прочих секретогогов непосредственно после устранения симптомов кетоацидоза [2, 3, 6, 7] при достижении нормогликемической ремиссии [2–5, 13, 16, 45] и в течение дальнейшего развития заболевания [1, 4, 7, 8, 46]. При оценке функции β -клеток у большой группы пациентов с ожирением афроамериканского происхождения, госпитализированных с признаками диабетического кетоацидоза, со средним уровнем гликемии на момент госпитализации 33 ммоль/л [2, 6, 28], были получены следующие результаты: внутривенное введение глюкозы через один день после ликвидации кетоацидоза не привело к повышению инсулиновой секреции. Однако после улучшения показателей углеводного обмена было выявлено трехкратное увеличение уровня инсулиновой секреции по сравнению с исходными значениями. При исследовании С-пептида было обнаружено, что уровень базального и стимулированного С-пептида у пациентов с ожирением с СД2, склонным к кетозу, был значительно выше, чем у пациентов без ожирения с диабетическим кетоацидозом, но заметно ниже, чем у пациентов с ожирением с СД2, имеющих сходные показатели гликемии, но без признаков кетоза. В дальнейшем (на 12 неделе от развития заболевания) у пациентов с ожирением с СД2, склонным к кетозу, наблюдался значительный рост уровня базального и стимулированного С-пептида [2, 3]. В более поздних исследованиях были получены сходные результаты [6, 46, 47] и было показано, что при достижении нормогликемической ремиссии у пациентов отмечалось повышение уровня базального и стимулированного С-пептида на 80%, в то время как пациенты, не достигшие ремиссии, теряли около 60% от исходного уровня инсулиновой секреции [6]. Это указывает на то, что повреждение β -клеток у пациентов с СД2, склонным к кетозу, носит транзиторный характер. Maria A. Ramos-Roman с соавт. [48] в своем исследовании обнаружили, что по прошествии 4 лет от начала заболевания пациенты с атипичным сахарным диабетом имели сходный уровень инсулиновой секреции с пациентами с СД2. Неясным остается вопрос, почему пациенты с атипичным сахарным диабетом склонны к спонтанному кетозу. Есть предположения, что причиной является повреждение β -клеток активными формами кислорода вследствие их гиперпродукции [49] и ослабления противоокислительной защиты [50].

Также ряд исследователей высказывается в пользу того, что повреждение островковых клеток обусловлено их гиперчувствительностью к повышенному уровню глюкозы плазмы крови (глюкозотоксичность) [2, 6, 11] и свободных жирных кислот (липотоксичность) [17, 20].

Для выяснения патогенеза повреждения β -клеток у пациентов афроамериканского происхождения с ожирением и СД2, склонным к кетозу, проводилось определение чувствительности островковых клеток к глюкозо- и липотоксичности [51]. Функция β -клеток оценивалась по изменению уровня инсулина и С-пептида во время 20-часового внутривенного введения глю-

козы (200 мг/м² в мин.), а также 48-часового введения Интралипида (20% раствор, 40 мл в час) с одновременным введением гепарина (250 МЕ/час). В ответ на введение глюкозы в первые 10 часов отмечалось повышение С-пептида в 4–5 раз, после чего уровень инсулиновой секреции стал заметно снижаться, и по окончании теста уровень инсулина и С-пептида были ниже исходных значений. Однако в ответ на повышение уровня свободных жирных кислот в крови не наблюдалось снижения уровня инсулиновой секреции [51].

В исследованиях на животных было показано, что хроническая гипергликемия, обусловленная уменьшением количества островковых клеток хирургическим путем [52] либо продолжительным введением глюкозы [53], вызывает снижение секреции инсулина. В исследованиях на человеке так же было показано, что функция β -клеток заметно улучшается после успешного лечения сахарного диабета и устранения гипергликемии [53, 54]. Тем не менее патогенез глюкозотоксичности до конца не ясен. Полагают, что хроническая гипергликемия приводит к генерализованному нарушению обмена глюкозы, что в свою очередь вызывает повреждение островковых клеток и, как следствие, инсулинопению [54–57]. Более поздние исследования указывают на то, что при повреждении β -клеток снижается не только секреция инсулина, но и экспрессия гена PDX-1 [58–60], который является ключевым фактором, регулирующим глюкозозависимую транскрипцию генов [61].

Также было показано, что у пациентов с СД2, склонным к кетозу, имеется инсулинорезистентность, особенно выраженная в начале заболевания. При этом при достижении компенсации углеводного обмена чувствительность периферических тканей к инсулину повышалась на 200% и практически не отличалась от показателей в группе контроля [2, 4, 6, 46]. Вероятнее всего, хроническая гипергликемия приводит к нарушению действия инсулина на пострецепторном уровне [46, 62–64]. Используя образцы биопсии мышц пациентов с СД2, склонным к кетозу, полученные через 2 дня от момента установления наличия кетоза и в период нормогликемической ремиссии, было проведено изучение экспрессии AKT-1 и AKT-2 и инсулинозависимого фосфорилирования [65]. Было обнаружено, что при гипергликемии избирательно снижается экспрессия AKT-2 и инсулинозависимое фосфорилирование серинового остатка, и не изменяется фосфорилирование треонина. По сравнению с периодом гипергликемии при достижении нормогликемической ремиссии отмечается увеличение экспрессии AKT-2 на 70%. Нарушение экспрессии AKT-2 сопровождалось снижением экспрессии ряда других белков трансдукции, повышением экспрессии контринсулярных белков. Данные результаты говорят в пользу того, что снижение экспрессии AKT-2 является критическим механизмом развития инсулинорезистентности в скелетных мышцах под действием гипергликемии.

Однако в более поздних исследованиях было показано, что инсулинорезистентность в периферических тканях наблюдается даже в период нормогликемии у пациентов африканского происхождения с ожирением, что свидетельствует в пользу того, что данный подтип сахарного диабета, склонного к кетозу, относится ко 2 типу [66].

Для успешного устранения диабетического кетоацидоза у пациентов с СД2, склонным к кетозу, необходимо проводить интенсивную инфузионную терапию одновременно с инсулинотерапией [67]. При этом начальные рекомендуемые дозы инсулина составляют 0,1 Ед/кг массы тела с последующим введением 0,1 Ед/кг в час. Затем, при снижении гликемии менее чем до 13,8 ммоль/л, рекомендуется уменьшить дозу инсулина до 0,05 Ед/кг в час и таким образом поддерживать уровень гликемии не выше 11,1 ммоль/л до полного устранения кетоацидоза. Используя данные рекомендации, удается устранить гипергликемию в течение 6 часов, а симптомы кетоацидоза в течение 12 часов [26]. Затем, уже в отсутствии кетоацидоза, рекомендуемая начальная доза инсулинотерапии составляет 0,8 Ед/кг при подкожном введении. Так как повреждение β -клеток и инсулинорезистентность особенно выражены в начале

заболевания, то потребность в инсулине особенно высока в первые 2–4 недели и в среднем составляет 1–1,2 Ед/кг массы тела. Затем потребность в инсулине резко снижается. Рекомендовано снизить дозу инсулина после того, как показатель гликемии натошак не превышает 6,6 ммоль/л в течение 2 недель либо хотя бы при однократном возникновении гипогликемии [68]. Было показано, что у 70% пациентов с ожирением с впервые возникшим кетоацидозом была отменена инсулинотерапия после 9 недель лечения [2, 26]. После окончания инсулинотерапии, если пациенты находились исключительно на диете, то часто возникал рецидив гипергликемии в течение следующих 2 лет [2, 8, 28]. Прием небольших доз метформина и препаратов сульфонилмочевины продлевал ремиссию на 24–40 месяцев [2, 6, 28]. Однако ряд исследователей ставят под сомнение целесообразность использования препаратов сульфонилмочевины, особенно у пациентов с положительными аутоантителами [6]. В проспективном исследовании в течение 10 лет проводилось сравнение эффективности применения небольших доз инсулина и препаратов сульфонилмочевины у пациентов из Японии, имеющих положительные антитела к островковым клеткам. У 80% пациентов, получающих инсулинотерапию, иммунологические маркеры стали отрицательными вскоре после начала терапии, в то время как в группе получающих препараты сульфонилмочевины положительные аутоантитела по-прежнему выявлялись у всех пациентов. Кроме того, отмечался рост уровня С-пептида в ответ на введение глюкагона после 6–12 месяцев терапии инсулином, у пациентов же, находящихся на терапии препаратами сульфонилмочевины, не наблюдалось выраженное снижение уровня С-пептида [30].

Оценка инсулиновой секреции у пациентов с ожирением с диабетическим кетоацидозом в анамнезе позволяет сделать прогноз о вероятности наступления нормогликемической ремиссии [6, 18]. Уровень базального и стимулированного С-пептида более 0,33 нмоль/л и 0,5 нмоль/л, соответственно, в начале заболевания и более 0,5 нмоль/л и 0,75 нмоль/л в период дальнейшего развития заболевания указывает на возможность достижения нормогликемической ремиссии [2, 3, 5–7, 16, 28, 69].

Клинические и генетические исследования доказывают, что СД2, склонный к кетозу, может считаться самостоятельной нозологической формой и не является подтипом «сахарного диабета молодых со взрослым началом» (MODY) или тропического фиброкалькулезного диабета.

MODY-форма сахарного диабета, наследуемая по ауто-сомно-доминантному типу, чаще развивается в молодом возрасте [70, 71]. Встречается в основном в белой популяции и южно-азиатском регионе [71, 72] и крайне редко среди афроамериканцев [1, 72]. Нарушение секреции инсулина обусловлено мутацией в гене глюкокиназы или мутацией факторов транскрипции, регулирующих экспрессию гена инсулина и продукцию инсулина [52, 73, 74]. Как правило большинство пациентов не нуждаются в инсулинотерапии и могут находиться на терапии пероральными сахароснижающими препаратами, например, препаратами сульфонилмочевины [70].

Тропический фиброкалькулезный диабет чаще всего встречается в тропических регионах Азии, Африки, Южной Америки [75, 76]. Клиническая картина, помимо классических проявлений сахарного диабета, характеризуется триадой симптомов: хроническим панкреатитом, сопровождающимся абдоминальными болями, мальабсорбцией и стеатореей вследствие нарушения экзокринной функции поджелудочной железы. У 90% пациентов обнаруживаются конкременты в протоках поджелудочной железы. Несмотря на то, что «тропический» сахарный диабет характеризуется тяжелым течением и пациенты часто нуждаются в инсулинотерапии, после прекращения терапии инсулином на фоне нормогликемии у них крайне редко возникает кетоацидоз.

К идиопатическому СД1 был отнесен и так называемый fulminantный сахарный диабет. Впервые данный подтип был описан в 2000 году [77]. Большинство случаев зарегистри-

ровано на территории Японии, несколько случаев в Корее [78] и на Филиппинских островах. Появились также сообщения о случаях среди белой популяции [79]. Характеризуется острым началом и практически полным необратимым разрушением β -клеток, при этом антитела к островковым клеткам, инсулину и глутаматдекарбоксилазе не были обнаружены даже при развернутой клинической картине [77]. Выявлена ассоциация с антигенами *HLA* класса II [80], с гаплотипом *DRB1*0405-DQB1*0401* [81]. В 70% случаев начало заболевания сопровождается лихорадкой, инфекцией верхних дыхательных путей, болями в животе, тошнотой. Вследствие стремительного разрушения β -клеток кетоацидоз развивается уже в течение первой недели от момента появления симптомов заболевания. При обследовании, как правило, уровень гликированного гемоглобина менее 8,5%, уровень базального и стимулированного С-пептида менее 0,3 нг/мл и менее 0,5 нг/мл соответственно,

имеется повышение уровня панкреатических ферментов (амилазы, липазы, эластина). Все пациенты нуждаются в пожизненной инсулинотерапии. Ни одного случая ремиссии зафиксировано не было [77].

Таким образом, подразделение на СД1 и СД2 является сверхупрощенным. Сахарный диабет — это семейство метаболических заболеваний, определяющихся хронической гипергликемией. В промежуточной зоне между 1 и 2 типами СД находятся LADA, идиопатические типы, в том числе сахарный диабет, склонный к кетозу, и фульминантный сахарный диабет. Появлению и распространению таких нетипичных форм способствовало изменение генетики СД1 [82], распространение ожирения среди европеоидов и смешение популяций.

Требуется продолжение исследований, для того, чтобы правильно классифицировать и диагностировать данные типы СД и определить тактику их лечения.

Литература

- Winter W.E., Maclaren N.K., Riley W.J., Clarke D.W., Kappy M.S., Spillar R.P. Maturity-onset diabetes of youth in black Americans // *N. Engl. J. Med.* 1987; P. 316: P. 285–291.
- Umpierrez G.E., Casals M.M., Gebhart S.P., Mixon P.S., Clark W.S., Phillips L.S. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans // *Diabetes.* 1995;44: P. 790–795.
- Umpierrez G.E., Woo W., Hagopian W.A., Isaacs S.D., Palmer J.P., Gaur L.K., et al. Immunogenetic analysis suggests different pathogenesis for obese and lean African-Americans with diabetic ketoacidosis // *Diabetes Care.* 1999;22: P. 1517–1523.
- Banerji M.A., Chaiken R.L., Huey H., Tuomi T., Norin A.J., Mackay I.R., et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. Flat-bush diabetes. *Diabetes.* 1994;43: P. 741–745.
- McFarlane S.I., Chaiken R.L., Hirsch S., Harrington P., Lebovitz H.E., Banerji M.A. Near-normoglycaemic remission in African-Americans with Type 2 diabetes mellitus is associated with recovery of beta cell function // *Diabet Med.* 2001;18: P. 10–16.
- Mauvais-Jarvis F., Sobngwi E., Porcher R., Riveline J.P., Kevorkian J.P., Vaisse C., et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: P. clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance // *Diabetes.* 2004;53: P. 645–653.
- Sobngwi E., Vexiau P., Levy V., Lepage V., Mauvais-Jarvis F., Leblanc H., et al. Metabolic and immunogenetic prediction of long-term insulin remission in African patients with atypical diabetes // *Diabet Med.* 2002;19: P. 832–835.
- Banerji M.A., Chaiken R.L., Lebovitz H.E. Long-term normoglycemic remission in black newly diagnosed NIDDM subjects // *Diabetes.* 1996; 45: P. 337–341.
- Gill G.V., Mbanya J.C., Ramaiya K.L., Tesfaye S. Diabetes in Africa: P. epidemiology, management and healthcare challenges // *Heart.* 2008; 94(11): P. 1376–1382.
- Wilson C., Krakoff J., Gohdes D. Ketoacidosis in Apache Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Arch Intern Med.* 1997;157: P. 2098–2100.
- Aizawa T., Katakura M., Taguchi N., Kobayashi H., Aoyagi E., Hashizume K., et al. Ketoacidosis-onset noninsulin dependent diabetes in Japanese subjects // *Am. J. Med. Sci.* 1995; 310: P. 198–201.
- Nagasaka S., Ishikawa S., Itabashi N., Rokkaku K., Saito T. Ketoacidosis-onset type 2 diabetes in Japanese. Association with the widespread distribution of soft drinks and vending machines [Letter] // *Diabetes Care.* 1998;21: P. 1376–1378.
- Tan K.C., Mackay I.R., Zimmet P.Z., Hawkins B.R., Lam K.S. Metabolic and immunologic features of Chinese patients with atypical diabetes mellitus // *Diabetes Care.* 2000;23: P. 335–338.
- Yan S.H., Sheu W.H., Song Y.M., Tseng L.N. The occurrence of diabetic ketoacidosis in adults // *Intern Med.* 2000;39: P. 10–14.
- Hsin Yu E., Guo H.R., Wu T.J. Factors associated with discontinuing insulin therapy after diabetic ketoacidosis in adult diabetic patients // *Diabet Med.* 2001;18: P. 895–899.
- Maldonado M., Hampe C.S., Gaur L.K., D'Amico S., Iyer D., Hammerle L.P., et al. Ketosis-prone diabetes: P. dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes // *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2003;88: P. 5090–5098.
- Pi-ero-Pilo-a A., Litonjua P., Aviles-Santa L., Raskin P. Idiopathic type 1 diabetes in Dallas, Texas: P. a 5-year experience // *Diabetes Care.* 2001;24: P. 1014–1018.
- Maldonado M.R., Otiniano M.E., Lee R., Rodriguez L., Balasubramanyam A. Characteristics of ketosis-prone diabetes in a multiethnic indigent community // *Ethn Dis.* 2004;14: P. 243–249.
- Sobngwi E., Gautier J.F. Adult-onset idiopathic Type I or ketosis-prone Type II diabetes: P. evidence to revisit diabetes classification // *Diabetologia.* 2002;45(2): P. 283–285.
- Sobngwi E., Mauvais-Jarvis F., Vexiau P., Mbanya J.C., Gautier J.F. Diabetes in Africans. Part 2: P. Ketosis-prone atypical diabetes mellitus // *Diabetes Metab.* 2002;28: P. 5–12.
- Pi-ero-Pilo-a A., Raskin P. Idiopathic Type 1 diabetes // *J. Diabetes Complications.* 2001; 15: P. 328–335.
- Dodu S.R. Diabetes in the tropics // *Br. Med. J.* 1967;2: P. 747–750.
- Oli J.M. Remittant diabetes mellitus in Nigeria // *Trop Geogr Med.* 1978;30: P. 57–62.
- Adadevoh B.K. «Temporary diabetes» in adult Nigerians // *Trans R. Soc Trop. Med. Hyg.* 1968; 62: P. 528–530.
- Ducorps M., Ndong W., Jupkwo B., Belmejdoub G., Thiolet C., Mayaudon H., et al. [Diabetes in Cameroon. Classification difficulties in Africa] // *Med Trop (Mars).* 1996; 56: P. 264–270.
- Umpierrez G.E., Kelly J.P., Navarrete J.E., Casals M.M., Kitabchi A.E. Hyperglycemic crises in urban blacks // *Arch Intern Med.* 1997; 157: P. 669–675.
- Banerji M.A., Lebovitz H.E. Remission in non-insulin-dependent diabetes mellitus: P. clinical characteristics of remission and relapse in black patients. *Medicine (Baltimore).* 1990;69: P. 176–185.
- Umpierrez G.E., Clark W.S., Steen M.T. Sulfonylurea treatment prevents recurrence of hyperglycemia in obese African-American patients with a history of hyperglycemic crises. *Diabetes Care.* 1997; 20: P. 479–483.
- Kobayashi T., Itoh T., Kosaka K., Sato K., Tsuji K. Time course of islet cell antibodies and beta-cell function in non-insulin-dependent stage of type I diabetes // *Diabetes.* 1987; 36: P. 510–517.
- Kobayashi T., Nakanishi K., Murase T., Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM // *Diabetes.* 1996; 45: P. 622–626.
- Schiell R., Muller U.A. GAD autoantibodies in a selection-free population of insulin-treated diabetic patients: P. indicator of a high prevalence of LADA? // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000; 49: P. 33–40.
- Tuomi T., Groop L.C., Zimmet P.Z., Rowley M.J., Knowles W., Mackay I.R. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease // *Diabetes.* 1993; 42: P. 359–362.
- Tuomi T., Carlsson A., Li H., Isomaa B., Miettinen A., Nilsson A., et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies // *Diabetes.* 1999; 48: P. 150–157.
- Pozzilli P., Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): P. definition, characterization, and potential prevention // *Diabetes Care.* 2001; 24: P. 1460–1467.
- Groop L., Bottazzo G.F., Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35–75 years at diagnosis // *Diabetes.* 1986; 35: P. 237–41.

36. Borg H., Gottsater A., Fernlund P., Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: P. 1754–1762.
37. Sobngwi E., Choukem S.P., Agbalika F., Blondeau B., Fetita L.S., Lebbe C., Thiam D., Cattani P., Larghero J., Foulle F., Ferre P., Vexiau P., Calvo F., Gautier J.F. Ketosis-prone type 2 Diabetes Mellitus and Human Herpes Virus 8 Infection in Sub-Saharan Africans // *JAMA*. 2008;299(23): P. 2770–2776.
38. Balasubramanyam A., Nalini R., Hampe S.C., Maldonado M. Syndromes of Ketosis-Prone Diabetes Mellitus // *Endocr. Rev.* 2008;29(3):P. 292–302.
39. Ramaswami N., Lakshmi K.G., Maldonado M., Hampe S.C., Rodriguez L., Garza G., Lernmark A., Balasubramanyam A. HLA Class II Alleles Specify Phenotypes of Ketosis-Prone Diabetes // *Diabetes Care*. 2008; 31(6): P. 1195–1200.
40. Boutin P., Gresh L., Cisse A., Hara M., Bell G., Babu S., et al. Missense mutation Gly574Ser in the transcription factor HNF-1 alpha is a marker of atypical diabetes mellitus in African-American children // *Diabetologia*. 1999; 42: P. 380–381.
41. Mauvais-Jarvis F., Boudou P., Sobngwi E., Riveline J.P., Kevorkian J.P., Villette J.M., et al. The polymorphism Gly574Ser in the transcription factor HNF-1 alpha is not a marker of adult-onset ketosis-prone atypical diabetes in Afro-Caribbean patients // *Diabetologia*. 2003;46: P. 728–729.
42. Shimajiri Y., Sanke T., Furuta H., Hanabusa T., Nakagawa T., Fujitani Y., et al. A missense mutation of Pax4 gene (R121W) is associated with type 2 diabetes in Japanese // *Diabetes*. 2001; 50: P. 2864–2869.
43. Sosa-Pineda B., Chowdhury K., Torres M., Oliver G., Gruss P. The Pax4 gene is essential for differentiation of insulin-producing beta cells in the mammalian pancreas // *Nature*. 1997; 386: P. 399–402.
44. Mauvais-Jarvis F., Smith S.B., Le May C., Leal S.M., Gautier J.F., Molokhia M., et al. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes // *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: P. 3151–3159.
45. Maldonado M.R., Otiniano M.E., Lee R., Rodriguez L., Balasubramanyam A. Ethnic differences in beta-cell functional reserve and clinical features in patients with ketosis-prone diabetes // *Diabetes Care*. 2003; 26: P. 2469.
46. Rasouli N., Elbein S.C. Improved glycemic control in subjects with atypical diabetes results from restored insulin secretion, but not improved insulin sensitivity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: P. 6331–6335.
47. Pitteloud N., Philippe J. Characteristics of Caucasian type 2 diabetic patients during ketoacidosis and at follow-up // *Schweiz Med Wochenschr.* 2000; 130: P. 576–582.
48. Ramos-Roman A.M., Pinero-Pilona A., Beverley A.-H., Raskin P. Comparison of type 1, type 2, and atypical ketosis-prone diabetes at 4 years of diabetes duration // *J. of Diab. and its Complic.* 2006; 20: P. 137–144.
49. Robertson R.P. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes // *J. of Biol. Chemistry*. 2004; 279: P. 42351–42354.
50. Sobngwi E., Gautier J.F., Kevorkian J.P., Villette J.M., Riveline J.P., Zhang S., Vexiau P., Leal S.M., Vaisse C., Mauvais-Jarvis F. High prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency without gene mutation suggests a novel genetic mechanism predisposing to ketosis-prone diabetes // *J. of Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90: P. 4446–4451.
51. Gosmanov A.R., Umpierrez G.E., Cuervo R., Karabell A.H., Thomason D.B. Beta cell function and muscle insulin signaling in obese African Americans with atypical diabetes // *Diabetes*. 2003; 52: P. 287.
52. Stride A., Hattersley A.T. Different genes, different diabetes: P. lessons from maturity-onset diabetes of the young // *Ann. Med.* 2002; 34: P. 207–216.
53. Leahy J.L., Bonner-Weir S., Weir G.C. Beta-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. Current ideas on mechanism of impaired glucose-induced insulin secretion // *Diabetes Care*. 1992; 15: P. 442–455.
54. Rossetti L., Giaccari A., DeFronzo R.A. Glucose toxicity // *Diabetes Care*. 1990;13: P. 610–630.
55. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity // *Endocr. Rev.* 1992; 13: P. 415–431.
56. Kahn S.E. Clinical review 135: P. the importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: P. 4047–4058.
57. Porte D.Jr., Kahn S.E. Beta-cell dysfunction and failure in type 2 diabetes: P. potential mechanisms // *Diabetes*. 2001; 50: P. 160–163.
58. Volin J.L., Lee J.H., Eto K., Kaur V., Thomas M.K. Overexpression of the coactivator bridge-1 results in insulin deficiency and diabetes // *Mol. Endocrinol.* 2006; 20: P. 167–182.
59. Melloul D., Marshak S., Cerasi E. Regulation of pdx-1 gene expression // *Diabetes*. 2002; 51: P. 320–325.
60. Harmon J.S., Gleason C.E., Tanaka Y., Oseid E.A., Hunter-Berger K.K., Robertson R.P. In vivo prevention of hyperglycemia also prevents glucotoxic effects on PDX-1 and insulin gene expression // *Diabetes*. 1999; 48: P. 1995–2000.
61. McKinnon C.M., Docherty K. Pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1, a major regulator of beta cell identity and function // *Diabetologia*. 2001; 44: P. 1203–1214.
62. Robertson R.P., Olson L.K., Zhang H.J. Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization: P. a new message from the insulin gene // *Diabetes*. 1994;43: P. 1085–1089.
63. Osman A.A., Pendergrass M., Koval J., Maezono K., Cusi K., Pratipanawatt T., et al. Regulation of MAP kinase pathway activity in vivo in human skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 278: P. 992–999.
64. Cefalu W.T. Insulin resistance: P. cellular and clinical concepts // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001; 226: P. 13–26.
65. Gosmanov A.R., Umpierrez G.E., Karabell A.H., Cuervo R., Thomason D.B. Impaired expression and insulin-stimulated phosphorylation of Akt-2 in muscle of obese patients with atypical diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287: P. 8–15.
66. Pierre Choukem S.P., Sobngwi E., Fetita L.S., Boudou P., De Kerviler E., Boirie Y., Hainault I., Vexiau P., Mauvais-Jarvis F., Calvo F., Gautier J.F. Multitissue Insulin Resistance Despite Near-Normoglycemic Remission in Africans with Ketosis-Prone Diabetes // *Diabetes Care*. 2008;31(12): P. 2332–2337.
67. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Murphy M.B., Barrett E.J., Kreisberg R.A., Malone J.L., et al. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 2003; 26: P. 109–117.
68. Umpierrez E.G., Smiley D., Kitabchi E.A. Narrative Review: P. Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus // *Ann. Intern. Med.* 2006;144: P. 350–357.
69. Aguilera E., Casamitjana R., Ercilla G., Oriola J., Gomis R., Conget I. Adult-onset atypical (type 1) diabetes: P. additional insights and differences with type 1A diabetes in a European Mediterranean population // *Diabetes Care*. 2004; 27: P. 1108–1114.
70. Fajans S.S. Scope and heterogeneous nature of MODY. *Diabetes Care*. 1990; 13: P. 49–64.
71. Fajans S.S., Bell G.L., Polonsky K.S. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young // *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: P. 971–980.
72. Winter W.E., Silverstein J.H. Molecular and genetic bases for maturity onset diabetes of youth // *Curr. Opin. Pediatr.* 2000; 12: P. 388–393.
73. Froguel P., Velho G. Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young // *Trends Endocrinol. Metab.* 1999; 10: P. 142–146.
74. Frayling T.M., Evans J.C., Bulman M.P., Pearson E., Allen L., Owen K., et al. Beta-cell genes and diabetes: P. molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors // *Diabetes*. 2001; 50: P. 94–100.
75. Barman K.K., Premalatha G., Mohan V. Tropical chronic pancreatitis // *Postgrad Med. J.* 2003; 79: P. 606–615.
76. Mohan V., Premalatha G., Pitchumoni C.S. Tropical chronic pancreatitis: P. an update // *J. Clin. Gastroenterol.* 2003; 36: P. 337–346.
77. Imagawa A., Hanafusa T. Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus // *Endocrine Journal*. 2006; 53(5): P. 577–584.
78. Cho Y.M., Kim J.T., Ko K.S., Koo B.K., Yang S.W., Park M.H., Lee H.K., Park K.S. Fulminant type 1 diabetes in Korea: P. high prevalence among patients with adult-onset type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2007;50: P. 2276–2279.
79. Moreau C., Dru D., Arnault-Quary G., Charbonnel B., Chaillous L., Cariou B. Fulminant type 1 diabetes in Caucasians: P. A report of three cases. *Diabetes Metab.* 2008;34(5): P. 529–532.
80. Imagawa A., Hanafusa T., Uchigata Y., Kanatsuka A., Kawasaki E., Kobayashi T., Shimada A., Shimizu I., Maruyama T., Makino H. Different contribution of class II HLA in fulminant and autoimmune type 1 diabetes mellitus // *Diabetologia*. 2008;51: P. 524–526.
81. Nakamura T., Nagasaka S., Kusaka I., Yatagai T., Yang J., Ishibashi S. HLA-DR-DQ haplotype in rapid-onset type 1 diabetes in Japanese // *Diabetes Care*. 2003;26: P. 1640–1641.
82. Hermann R., Knip M., Veijola R. et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes- indication of an increased environmental pressure? // *Diabetologia*. 2003;46: P. 420–425.

Молитвослова Наталья Александровна
Никонова Татьяна Васильевна

клинический ординатор ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
к.м.н., ведущий научный сотрудник Института диабета ФГУ Эндокринологический
научный центр, Москва
E-mail: tatiana_nikonova@mail.ru