

# Генетика моногенных форм сахарного диабета

Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А.

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

*В настоящее время стало очевидным, что сахарный диабет (СД) в детском возрасте не ограничивается аутоиммунным 1 типом. Все чаще у детей и подростков удается идентифицировать диабет 2 типа, MODY тип, а также более редкие синдромальные формы диабета. Истинная распространенность «диабета не 1 типа» в детском и подростковом возрасте неизвестна, предполагается, что она может достигать 10%. Хотя генетические синдромы встречаются редко, все вместе они составляют приблизительно 5% среди всех детей с СД. Активное развитие молекулярной биологии в наш век открывает широкие возможности для определения различных симптомокомплексов в нозологически самостоятельные формы. Каждый год появляются описания новых генетических синдромов, ассоциированных с СД. Важность этих синдромов для пациентов заключается в грамотной идентификации и лечении составляющих проявлений синдрома и осложнений, а для членов семей — в возможности получить медико-генетическую консультацию и соответствующие рекомендации*

**Ключевые слова:** неиммунный сахарный диабет, MODY, синдром Вольфрама, неонатальный, синдромальные формы

## Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus

Kuraeva T.L., Zilberman L.I., Titovich E.V., Peterkova V.A.  
Endocrinological Research Centre, Moscow

*It is universally recognized that autoimmune type 1 diabetes mellitus (DM) is not the only form of this disease in children. Increasingly more children and adolescents present with DM2, MODY, and rarer syndromal forms of DM. The actual prevalence of DM other than DM1 in children and adolescents is unknown but may be estimated at 10%. Despite rare occurrence of genetic syndromes, they collectively account for almost 5% of DM cases among children. The rapid upgrowth of molecular biology opens up a wide range of possibilities for designating various symptom complexes as nosologically self-consistent forms. New genetic syndromes associated with DM are annually described. It is important both to adequately identify and treat manifestations and complications of these syndromes in children and to provide relevant medico-genetic counseling and recommendations to the parents.*

**Key words:** non-immune diabetes mellitus, MODY, Wolfram syndrome, neonatal, syndromal forms

**С**ахарный диабет (СД) — хроническое гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным дефицитом инсулина (1 тип) или относительным дефицитом инсулина (2 тип), который вначале вызывает нарушение углеводного обмена, а затем всех видов обмена веществ, что в конечном итоге приводит к поражению всех функциональных систем организма [1].

До последнего времени в детском возрасте все случаи манифестации СД с жаждой, полиурией, полидипсией и потерей в весе, при наличии повышения гликемии, относили к 1-му, аутоиммунному типу диабета, который, в конечном счете, разовьется в абсолютную инсулиновую недостаточность с потребностью в инсулинотерапии. В последнее десятилетие стало очевидно, что не все случаи диабета, развившегося в детском и подростковом возрасте, являются диабетом 1 типа [2]. Все чаще у детей и подростков удается идентифицировать сахарный диабет 2 типа (СД2), MODY тип, а также более редкие синдромальные формы диабета. Кроме того, увеличивается частота случаев вторичного диабета: посттрансплантационного диабета — осложнения трансплантации органов и костного мозга на фоне терапии иммунодепрессантами и кортикостероидами в высоких дозах. Истинная распространенность «диабета не 1 типа» в детском и подростковом возрасте неизвестна, предполагается, что она может достигать 10%. Это наблюдается на фоне все возрастающей распространенности СД 1 типа (СД1). Хотя генетические синдромы встречаются редко, все вместе они составляют приблизительно 5% среди всех детей с СД. Важность диагностики этих синдромов для детей заключается в грамотной идентификации и лечении составляющих синдрома проявлений и осложнений, а для родителей — в возможности получить медико-генетическую консультацию и соответствующие рекомендации. Различия в наследственной передаче при разных синдромах могут потребовать различий в подходе к генетическому консультированию и рекомендациям [3]. Такие случаи имеют огромное научное значение, поскольку они являются природной моделью, позволяющей изучить основные механизмы развития нарушений углеводного обмена. С развитием молекулярной генетики появилась реальная возможность изучения генетических мутаций, что позволяет проводить корреляционный анализ между клиниче-

скими проявлениями и генотипом и искать новые терапевтические подходы, основанные на развивающихся знаниях о генах и функциях кодируемых ими белков.

Соотношение различных неиммунных форм СД пока слабо изучено. Среди новых случаев заболевания в Великобритании в течение 13-месячного периода «диабет не 1 типа» идентифицирован в 168 случаях; из них 40% — диабет 2 типа, 22% — вторичный диабет, 10% — MODY, 10% — синдромальный диабет и у 20% форма диабета не была установлена [4]. Важно различать эти формы заболевания и устанавливать точный диагноз, так как случаи диабета не 1 типа отличаются в лечении и осложнениях от диабета 1 типа. В ряде случаев имеются также определенные сложности в дифференциальной диагностике СД1, СД2 и MODY, а также между отдельными генетическими синдромами, ассоциированными с диабетом [5].

В настоящем обзоре представлены современные данные по молекулярной генетике и особенностям прогнозирования СД1, а также по ряду синдромальных форм сахарного диабета, вызванных нарушениями секреции инсулина (дефекты  $\beta$ -клеток или апоптоз) или рецепторного аппарата инсулина. Для этих синдромов идентифицированы гены, мутации в которых приводят к развитию заболевания, причем молекулярно-генетическое исследование многих синдромальных форм диабета, представленных в обзоре, возможно в условиях нашего центра. При этом появилась реальная возможность улучшения клинической и лабораторной диагностики и терапии таких больных.

## Сахарный диабет 1 типа

СД1 развивается у генетически предрасположенных лиц под воздействием диабетогенных факторов окружающей среды. В настоящее время схема патогенеза Джорджа Айзенбарта претерпела ряд существенных изменений [6]. Генетическая предрасположенность является тем условием, на фоне которого «разворачиваются» впоследствии стадии заболевания. В общей сложности выделено более 20 генетических локусов, отвечающих за развитие СД1. Наибольший вклад среди остальных вносят гены системы HLA II класса — *IDDM*

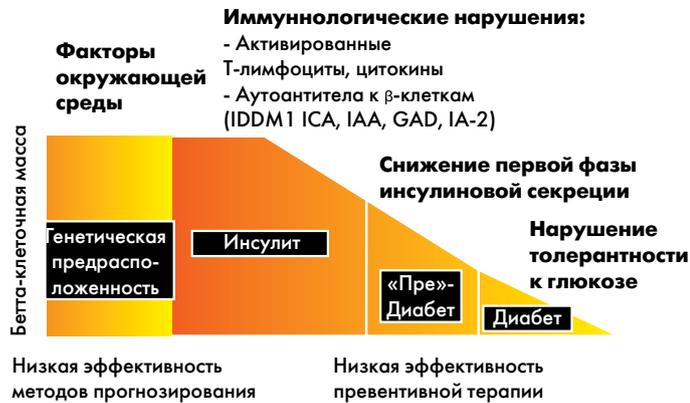


Рис. 1. Патогенез СД1 [Mark A. Atkinson, G. Eisenbarth]

*I* (*HLA-DRB1*, *DQA1*, *DQB1*-локусы). Предполагается, что на долю HLA-локуса приходится около 50% всех генов, участвующих в развитии СД1. Соответственно, на долю всех остальных генов приходятся оставшиеся 50%. Каждый из них определяет лишь небольшую долю предрасположенности к болезни. Среди них наибольшее значение имеют гены: *IDDM2* – ген инсулина, расположенный на 11 хромосоме, который может влиять на степень экспрессии инсулина в вилочковой железе, регулируя иммунологическую толерантность к этому гормону. Выделен ряд генов, контролирующих продукцию цитокинов (ИЛ-1, фактора некроза опухолей), включающих механизмы деструкции, защиты и репарации β-клеток (*IDDM8*, *IDDM9*, *IDDM10*). Ген *PTPN22* кодирует лимфоид-специфическую фосфатазу и подавляет активационный сигнал Т-клеточного рецептора. Локус *IDDM12* содержит ген *CTLA-4* (белок, активирующий цитотоксические Т-лимфоциты). Их комплексное влияние на подверженность СД1 изучается [7].

Взаимодействие предрасполагающих генов с факторами окружающей среды происходит не только при инициации аутоиммунного процесса, а весь период до развития заболевания. В следующей стадии происходит аутоиммунное разрушение β-клеток с появлением Т-активированных лимфоцитов, цитокинов и специфических аутоантител. Течение аутоиммунного процесса волнообразно, с периодами затихания и новыми обострениями. В дальнейшем наблюдается снижение инсулиновой секреции, нарушение толерантности к углеводам и развивается манифестный СД1 (рис. 1).

Большинство случаев СД1 (около 85%, по данным литературы) развивается спорадически без отягощенного семейного анамнеза [8]. Соответственно, родственники первой степени родства составляют лишь 15% от всех случаев СД1. Риск развития СД1 в популяции составляет 0,2–0,4% (рис. 2). Эмпирическим путем получены риски развития СД для членов семей, имеющих больных СД1. Максимальный риск имеют родственники первой степени родства больных СД1: братья, сестры, дети, родители. В среднем он составляет 5%. При этом риск заболевания зависит от многих факторов: количества больных и здоровых родственников, возраста манифестации диабета у членов семьи, возраста обследуемого. При манифестации СД в возрасте до 20 лет частота его возникновения у сибсов (братьев и сестер) составляет 6,4%, а при манифестации от 20 до 40 лет всего 1,6%. При условии полной HLA-идентичности здорового сибса с больным, риск заболеть для него составляет 16–18% [9, 10].

По данным литературы, при наличии предрасполагающих HLA-гаплотипов риск развития СД1 составляет 18–50% [11, 12].

На основе проведения молекулярно-генетических исследований у 599 больных СД1 случайной выборки и у 200 человек из контрольной группы, проведенных в ФГУ ЭНЦ, выделены предрасполагающие и протекторные гаплотипы в отношении развития СД1 и рассчитаны относительные риски в зависимости от носительства того или иного гаплотипа в российской популяции [13]. Выделено 5 предрасполагающих гаплотипов *DRB1\*4-DQA1\*301-DQB1\*302* (OP=4,7), *DRB1\*17-DQA1\*501-DQB1\*201* (OP=2,7), *DRB1\*4-DQA1\*301-DQB1\*304* (OP=4,0), *DRB1\*1-DQA1\*101-DQB1\*501*

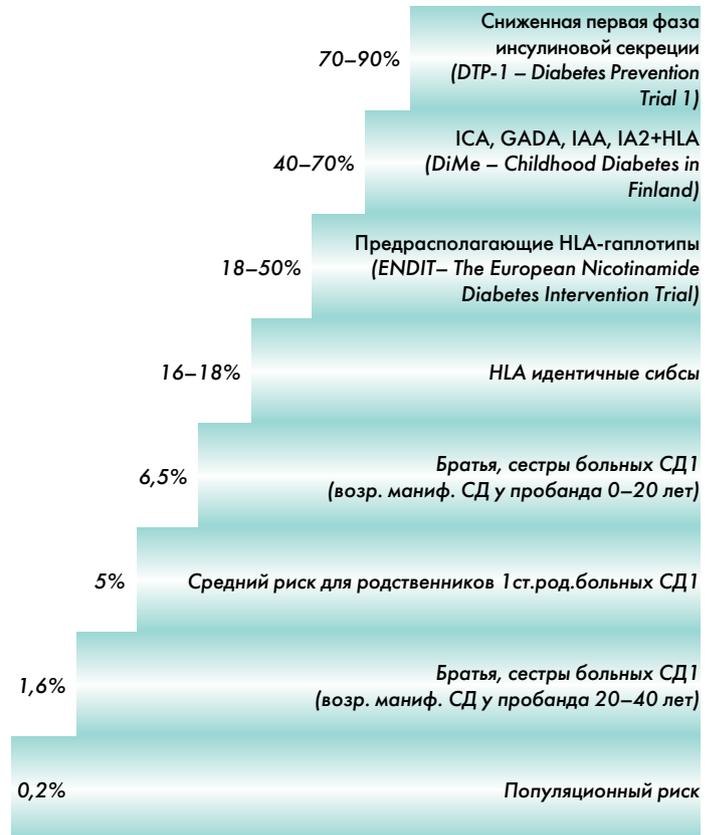


Рис. 2. Индивидуальные риски развития СД1

(OP=1,9), *DRB1\*16-DQA1\*102-DQB1\*502/4* (OP=2,4) и 3 протекторных: *DRB1\*15-DQA1\*102-DQB1\*602/8* (OP=0,08), *DRB1\*11-DQA1\*501-DQB1\*301* (OP=0,14), *DRB1\*13-DQA1\*103-DQB1\*602/8* (OP=0,16). Кроме того, имеются этнические различия в ассоциации предрасполагающих гаплотипов с развитием СД1, которые необходимо учитывать при оценке индивидуального риска. Полученные данные соответствуют европейским данным, где наиболее высокий риск определяют два гаплотипа: *DRB1\*4-DQA1\*301-DQB1\*302*, *DRB1\*17-DQA1\*501-DQB1\*201* [14, 15].

Исследование генетических маркеров имеет только прогностическое, но не диагностическое значение. Для диагностики ранней доклинической фазы важно иммунологическое обследование. При появлении положительных аутоантител риск развития СД1 повышается до 40–70% [11, 12].

В настоящее время при скрининге определяют следующие виды аутоантител: островковолклеточные цитоплазматические аутоантитела – ICA, аутоантитела к инсулину – IAA, аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе – GAD, тирозинфосфатазе – IA-2A. Считается, что эти антитела появляются за несколько лет до манифестации заболевания и выявляются с частотой от 50 до 90% в дебюте СД1 против 1% – в популяции [16]. Недавно были выявлены новые аутоантитела к транспортеру цинка 8, который является также одним из антигенов β-клеток. Считается, что эти антитела могут обнаруживаться у 26% больных СД1, негативных на другие 3 вида аутоантител [17]. При развитии сниженной инсулиновой секреции риск развития заболевания составляет 70–90% в течение 10-летнего периода наблюдения [11, 12] (рис. 2).

Прогнозирование СД является первым этапом в разработке профилактических мероприятий, которые наиболее эффективны на ранних доклинических стадиях.

## Диабет MODY

**Диабет MODY** – акроним названия Maturity-Onset Diabetes of the Young (диабет взрослого типа у молодых), термин, впервые введенный Tattersall [18]. MODY представляет собой гетерогенную группу заболеваний, в основе которых лежат мутации различных генов и ха-

Таблица 1

Наиболее часто встречающиеся формы моногенного сахарного диабета и гипергликемии  
(ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009, дополненная)

Синдром	Ген (белок)	Тип наследования	Число случаев в Великобритании	Типичный возраст диагностики	Гликемия типичная при манифестации, ммоль/л	Другие клинические симптомы
MODY 1	HNF-4 $\alpha$	АД	22	17 (5-18)	15 (9-20)	То же, как MODY 3, но почечный порог нормальный
MODY 2	Глюкокиназа	АД	152	10 (0-18)	11 (5,5-16)	Выявление -случайное (гликемия натощак 5,5–8,0 ммоль/л), на ПГТТ через 2 часа увеличение менее 3,5 ммоль/л, незначительное прогрессирование с возрастом
MODY 3	HNF-1 $\alpha$	АД	197	14 (4-18)	17 (11-26)	На ПГТТ через 2 часа увеличение более, чем на 5,0 ммоль/л, низкий почечный порог, прогрессирование гипергликемии с возрастом, высокая чувствительность к сульфонилмочевине
MODY 4	IPF (insulin promoter factor) – инсулиновый промоторный фактор	АД	-	45 (17 – 60)		При гомозиготных мутациях IPF-1 – врожденная форма диабета с агенезией поджелудочной железы и резко выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции
MODY 5	HNF 1 $\beta$	АД	2,редко	После 10 лет		Терапия инсулином, сопутствует поликистоз почек, аномалии внутренних половых органов, ранняя недиабетическая протеинурия
MODY 6	Neuro D 1 или BETA 2	АД	-	После 40 лет		Лечение - инсулин
MODY 7	CEL	АД		После 30 лет		Лечение - инсулин

АД – аутосомно-доминантный

характеризуется дисфункцией  $\beta$ -клеток, началом в молодом возрасте (до 25 лет) и аутосомно-доминантным наследованием [19]. Этот диагноз должен быть заподозрен у не страдающих ожирением пациентов с диабетом, развившимся до 25-летнего возраста, и при наличии диабета в родословной данной семьи в двух или трех поколениях (табл. 1). Частота MODY в Великобритании составляет до 10% всего «диабета не 1 типа» [4]. Можно предположить, что истинная распространенность MODY окажется значительно выше.

Клиническая гетерогенность MODY была очевидной уже с первых публикаций. Вопрос генетической гетерогенности в большой степени был решен с прояснения генетической основы заболевания. Первый ген MODY (мутация гена глюкокиназы) был идентифицирован в 1992 г. К настоящему времени известно 7 генов, мутации в которых приводят к развитию MODY [19]. Эти гены кодируют глюкокиназу, которая катализирует фосфорилирование глюкозы – первую реакцию ее метаболизма на пути образования АТФ [20], 5 факторов транскрипции (ядерный фактор гепатоцитов – (HNF)-1 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$ , HNF-4 $\alpha$ , фактор-1 регуляции промотора гена инсулина (IPF-1) и фактор нейrogenной дифференцировки-1 (NEURO-D1)). Факторы транскрипции – это белки, которые связываются с промоторными регионами в генах и активизируют транскрипцию в транспортной РНК. Они инициируют продукцию белков, которые являются важными в развитии поджелудочной железы. Каждый генотип производит уникальный фенотип [21]. В Великобритании, Норвегии, Германии, а также в некоторых азиатских странах наиболее часто встречается мутация HNF-1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ ; MODY-3), составляя более 60% всех случаев MODY. Мутации в гене глюкокиназы (MODY-2) имеют наибольшую распространенность в Италии и Франции [22]. На долю остальных известных генов приходится менее 10%. У 15% пациентов с MODY мутации не идентифицированы и отнесены к MODY-X.

Мутации гена глюкокиназы (MODY2) в гетерозиготном положении приводят к умеренной гипергликемии натощак (5,5–8 ммоль/л), которая обычно не прогрессирует (табл. 1). Это является следствием нарушения чувствительности  $\beta$ -клеток к глюкозе: механизм регуляции гомеостаза глюкозы у этих детей остается на высоком уровне. Секреция инсулина может достигать некоторого максимума, однако инсулиновый ответ не соответствует данному уровню гликемии. Симптомы заболевания обычно отсутствуют, диагноз может быть установлен в любом возрасте при проведении рутинного обследования по поводу другого заболевания. При исследовании в условиях

перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) уровень глюкозы быстро падает до базального уровня (хотя этот уровень гликемии натощак обычно выше 5,5 ммоль/л, но повышение гликемии по сравнению с базальным уровнем в интервале 2 ч обычно не превышает 3,5 ммоль/л. Уровень гемоглобина HbA<sub>1c</sub> – около или слегка выше верхнего предела нормальных значений. Иногда у детей с MODY ошибочно диагностируется СД1 и назначается инсулинотерапия. Обычно у детей с MODY наблюдается чрезвычайно хорошая, не составляющая большого труда, компенсация углеводного обмена, включая показатели HbA<sub>1c</sub>, мониторинг уровня гликемии, при небольшой потребности в инсулине <0,5 Ед/кг/сут вне периода медового месяца, без тенденции к кетозу с гипергликемией. У детей с гетерозиготной глюкокиназной мутацией в лечении почти никогда не бывает необходимости [5, 22]. Интересно, что *гомозиготная инактивирующая глюкокиназная мутация – очень редкая причина перманентного неонатального диабета* (табл. 2).

Дети с мутацией HNF-4 $\alpha$  (MODY3) обычно имеют нормальное содержание глюкозы в крови до подросткового возраста, когда происходит манифестация диабета (табл. 1). Если ребенок с HNF-1 $\alpha$  мутацией рожден матерью с СД, диабет у него может быть диагностирован в значительно более раннем возрасте. Начальным нарушением является появление постпрандиальной гипергликемии в результате недостаточного повышения инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой. При проведении ПГТТ уровень глюкозы через 2 ч может быть больше, чем 6 ммоль/л и выше, чем уровень гликемии натощак, даже если уровень глюкозы натощак был в пределах нормы [23].

Дети с HNF-1 $\alpha$  мутациями могут достичь компенсации при назначении диеты и особенно чувствительны к сульфонилмочевинным препаратам, реакция на которые в 4 раза выше, чем при СД2 [24]. Эти пациенты могут первоначально хорошо компенсироваться диетой; низкая доза сульфонилмочевинных препаратов может быть добавлена, когда наблюдается повышение HbA<sub>1c</sub>. Некоторым из этих пациентов в конечном счете потребуются лечение инсулином, поскольку секреторная недостаточность  $\beta$ -клеток прогрессирует. Причины этого прогрессирующего ухудшения функции  $\beta$ -клеток еще не поняты.

MODY 1 (мутация HNF-4 $\alpha$ ) характеризуется выраженной вариабельностью клинических проявлений – от асимптоматических транзиторных нарушений до быстро прогрессирующих клинических форм с возможным развитием кетоза, нередко на фоне ожирения. Характерна низкая пенетрантность мутантного гена [22].

Таблица 2

Сахарный диабет, возникающий в первые 6 месяцев жизни (Barrett T.G. адаптированная, 2007)

Клинический синдром	Ген, тип наследования	ПСДН/ТСДН	Число описанных случаев (% в изолированной или единокровной популяции)	Медиана массы тела при рождении, г (SDS)	Медиана возраста установления диагноза, недели (диапазон)	Поджелудочная железа	Другие симптомы
ZACINYAMI	импринговый дефект локуса 6q24	ТСДН	150	2100 (-2,94)	0,5 (0 – 4)	N	Макроглоссия (23%)
Kir6.2	Kir6.2 (KCNJ11), спонтанный, доминантный (10%)	ПСДН/ТСДН (10%)	100	2580 (-1,73)	6 (0-260)	N	Задержка развития (20%)
Синдром Уолкотта-Раллисона	EIF-2AK3, рецессивный	ПСДН	30 (90)	?	13 (6-65)	Атрофия (?), экзокринная дисфункция (25%)	Эпифизарная дисплазия (90%), остеопения (50%), Острая почечная недостаточность (75%), задержка развития (80%), гипотиреоз (25%)
FOCP3, синдром IPFX	сопряжен с X-хромосомой	ПСДН	14, редко	2860 (-1,2)	6 (0-30)	?	Только мальчики, хр. понос с атрофией ворсинок (95%), антитела к тканям поджелудочной и щитовидной железы (20%), экзема (50%), анемия (30%), часто ранняя смерть (до года)
MODY 2	GSK (глюкокиназа), рецессивный	ПСДН	6 (85)	1720 (-2,75)		N	У родителей гипергликемия натощак (как гетерозигот)
IPF1	IPF1, рецессивный	ПСДН	2 (50)	2140 (-2,97)		Отсутствует	У родителей раннее возникновение диабета (как гетерозигот)
MODY5	HNF-1 $\beta$ , доминантный (60%), спонтанный	ТСДН	2, редко	1900 (-3,21)		Атрофия	Пороки развития почек
PTF1A, рецессивный	PTF1A, рецессивный	ПСДН	3 (100)	1390 (-3,8)		Атрофия	Тяжелая неврологическая дисфункция, гипоплазия мозжечка

Пациенты с *HNF-1 $\beta$*  мутациями (**MODY 5**) имеют сопутствующий поликистоз почек, который может проявляться клинически от небольших почечных нарушений до тяжелой урогенитальной патологии [25], что делает эту форму заболевания наиболее тяжелой. Заболевание почек нередко предшествует развитию диабета. Среди родственников пациентов часто регистрируется почечная патология с возможным развитием почечной недостаточности. Другие экстрапанкреатические проявления включают маточные и половые аномалии, патологические печеночные тесты, подагру, повышенное выделение солей мочевой кислоты, желудочно-кишечные нарушения типа пилоростеноза. Диабет редко возникает до 10-летнего возраста. Механизм развития диабета – комбинация печеночной инсулинорезистентности и дисфункции  $\beta$ -клеток. Ухудшение функции  $\beta$ -клеток прогрессирует быстрее, чем при диабете, вызванном *HNF-1 $\alpha$*  мутациями, может встречаться диабетический кетоацидоз, и пациенты не чувствительны к сульфонилмочевинным препаратам. Многие пациенты в конечном счете нуждаются в лечении инсулином.

**MODY4** (мутация *IPF-1*) – наименее изученная форма вследствие ее редкости, манифестирует обычно в более позднем возрасте – от 17 до 60 лет и старше [26]. Ген фактора – 1 регуляции гена промотора инсулина, мутации которого приводят к развитию MODY 4, также является фактором транскрипции, контролирующим развитие поджелудочной железы и экспрессию ключевых генов, контролирующих работу  $\beta$ -клеток, включая ген инсулина. Генетический дефект приводит к нарушению развития  $\beta$ -клеток и экспрессии переносчиков глюкозы. Возможно развитие микро- и макроvasкулярных сосудистых осложнений. При гомозиготных мутациях *IPF-1* наблюдается врожденная форма диабета с агенезией поджелудочной железы и резко выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции.

## Неонатальный сахарный диабет

**Неонатальный сахарный диабет (НСД)** – редко встречающееся, гетерогенное по своей природе заболевание, проявляющееся

в первые 6 мес жизни [27]. Не характерны специфичные для СД1 аутоантитела и предрасполагающие HLA гаплотипы. Выделяют две основные клинические группы: транзиторный НСД (ТНСД) и перманентный НСД (ПНСД) (табл. 2). На долю ТНСД приходится около 50% случаев НСД. Обычно наблюдается внутриутробное замедление физического развития. Гипергликемия, глюкозурия и в некоторых случаях обезвоживание появляются после рождения. Иногда отмечается обменный ацидоз и очень редко кетонурия и кетонемия. Степень гипергликемии различна и может достигать уровня 70–100 ммоль/л. Коматозные состояния для новорожденных не характерны. Этот феномен объясняют особенностью обменных процессов новорожденных, а также антикетогенным эффектом чрезмерной гипергликемии и тяжелой дегидратации. Инсулинотерапия требуется всем больным на протяжении не менее чем 15–18 мес. Возврат заболевания наблюдается чаще в подростковом возрасте или взрослом состоянии. ПНСД никогда не проходит стадии инсулинонезависимости. Больные остаются инсулинозависимыми всю жизнь. Различить эти две формы заболевания в период манифестации сложно, поскольку никаких клинических особенностей, которые могли бы предсказывать, будет ли больной в конечном счете иметь перманентную или транзиторную форму, нет. Однако случаи с перманентной формой не всегда имеют внутриутробную задержку роста, как это наблюдается при ТНСД [22, 26].

Было идентифицировано также множество клинических синдромов, связанных с ПНСД: IPFX синдром (диффузные нарушения аутоиммунитета), митохондриальные заболевания, тяжелая гипоплазия поджелудочной железы, связанная с *IPF1 (PDX1)*-мутацией, гомозиготная мутация глюкокиназы (нечувствительность к глюкозе, переданный от родителей MODY 2), синдром Уолкотта-Раллисона (сочетающийся с эпифизарной дисплазией) и др. [28, 2, 30] (табл. 2).

Для большинства больных с НСД молекулярная этиология синдрома в настоящее время может быть определена. Выявлено более 10 генов, ответственных за развитие НСД (табл. 2), из которых наибольшее практическое значение имеют активирующая

Таблица 3

Синдромы с инсулинорезистентностью (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009, дополненная)

Синдром	Ген	Возраст манифестации	Клиническая картина	Acanthosis nigricans	Повышение андрогенов и гипертрихоз	Инсулин
Лепречаунизм	Инсулинового рецептора, рецессивный	Врожденное	Измененные черты лица, большие гениталии, малый рост для возраста гестации и задержка роста, редко выживает до 6 мес	выраженный	↑↑↑, СПЯ	↑↑↑
Рабсона-Менденхолла	Инсулинового рецептора, рецессивный	Врожденное	Выраженная задержка роста, ненормальное расположение зубов	выраженный	↑↑, СПЯ	↑↑↑
Инсулинорезистентность, тип А	Инсулинового рецептора, рецессивный	Подростковый период	Резистентность к инсулину без избытка веса	выраженный	↑↑↑, СПЯ	↑↑↑
Липодистрофия	Тотальная – сеипин и AGPAT2 (рецессивный), частичная – FC и PPARG (доминантная)	Врожденное/подростки	ПЖК отсутствует или резко уменьшена	Может быть выраженный	↑↑, СПЯ	↑↑
Альстрема	ALSM 1	Врожденное/подростки	Ожирение до года, острая кардиомиопатия, дистрофия сетчатки	выраженный	нет	↑↑

ПЖК – подкожножировая клетчатка; СПЯ – синдром поликистозных яичников

мутация в *KCNJ11* и *ABCC8* (рецептор к сульфонилмочевине 1 – SUR1) [22, 31].

**Кирб. 2 при неонатальном сахарном диабете.** Гетерозиготная активирующая мутация в *KCNJ11* гене, кодирующая Кирб. 2 субъединицу внутреннего ректификационного калиевого канала, как недавно было показано, является наиболее частой причиной диабета, развивающегося до 6-месячного возраста [32]. Калиевые каналы β-клеток глубоко вовлечены в регулирование секреции инсулина. Это – октомерный комплекс, состоящий из 4 внутренних ректификационных калиевых каналов (Кирб.2) и четырех субъединиц рецепторов к сульфонилмочевине (SUR1s). Кирб. 2 связывается с АТФ, что приводит к закрытию канала, а магниевые нуклеотиды связываются с SUR1, вызывающим активацию канала. В состоянии пищевой нагрузки повышение внутриклеточного содержания глюкозы вызывает образование АТФ через гликолиз и закрывает калиевые каналы. Это приводит к деполаризации мембраны клетки и выходу инсулина. Голодание снижает внутриклеточное соотношение АТФ/АДФ, что приводит к открытию калиевых каналов и торможению секреции инсулина. И Кирб.2, и SUR1 жизненно необходимы для правильного регулирования секреции инсулина, поэтому, как было показано, инактивирующая мутация в обоих генах вызывает наследуемую аутосомно-рецессивно персистирующую гиперинсулинемическую гипогликемию у детей грудного возраста, которая характеризуется полной потерей стимулируемой глюкозой секреции инсулина. Активирующая мутация в *KCNJ11* вызывает диабет, делая АТФ-зависимый калиевый канал закрытым, несмотря на наличие АТФ. В результате уменьшается выход калия из клетки, что приводит к гиперполяризации мембраны β-клетки и сокращению секреции инсулина. У таких детей обычно развивается инсулинозависимый диабет в возрасте до 6 мес. с кетоацидозом и отсутствием С-пептида. Приблизительно 25% детей с транзитным неонатальным диабетом также имеют активирующие мутации в *KCNJ11*, и иногда диабет у таких детей возникает позже 6-месячного возраста без наличия неонатального диабета в анамнезе [5].

У этих детей наблюдается ответная секреция инсулина на сульфонилмочевинные препараты, которые связываются с SUR1 на АТФ-зависимых калиевых каналах и закрывают их через АТФ-независимый путь. Имеются сообщения, что до 90% детей с НСД, вызванным мутацией в *KCNJ11*, могут быть успешно переведены с инсулина на сульфонилмочевинные препараты, с улучшением гликемического контроля, независимо от длительности СД [33]. Поэтому генетическое тестирование необходимо проводить у всех детей с манифестацией диабета до 6-месячного возраста. Дополнительным поводом для проведения исследования мутации *KCNJ11* является семейный анамнез со случаями диабета, возникшего в раннем возрасте, хотя некоторые дети имеют мутации de novo. Как только ребенок будет стабилизирован на инсулинотерапии, а Кирб.2 диабет установлен, может быть предпринята попытка перевода на сульфонилмочевинные препараты.

## Синдромальные формы НСД

### Ген, кодирующий промоторный инсулиновый фактор 1 – IPF-1

Впервые был описан у ребенка с агенезией поджелудочной железы и признаками эндокринной и экзокринной недостаточности. Промоторный инсулиновый фактор 1, казалось, был хорошим кандидатом для исследования роли экспрессии этого гена в развитии агенезии поджелудочной железы и регуляции ее экзокринной и эндокринной функции, а позже – как регулятора экспрессии гена инсулина и соматостатина. Ребенок был гомозиготным по отдельной нуклеотидной делеции в пределах кодона 63 в IPF-1 (Pro63fsdelC).

### IPEX-синдром (FOXP3-)

Синдром IPEX – иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия, X-сцепленная.

Изначально был описан Powell с соавт., а позднее Bennett с соавт., которые описывали этот синдром как редкую гетерогенную группу нарушений с фатальным исходом. При данном синдроме наблюдается повреждение многих органов и тканей с развитием НСД, колита с тяжелой хронической диареей с атрофией реснитчатого эпителия, аутоиммунным тиреоидитом с гипотиреозом, экземы, гемолитической анемии, тромбоцитопении и частыми инфекциями. Большинство детей умирают на первом году жизни от тяжелого сепсиса. В некоторых из этих случаев была описана агенезия островков Лангерганса.

### Синдром Уолкотта-Роллисона – UPC (EIF2AK3)

В начале 1970-х гг. Wolcott и Rallison описали новое рецессивное заболевание у 3 sibсов с развитием перманентного врожденного или манифестировавшего в младенчестве СД, множественной эпифизальной дисплазии и задержки роста. При аутопсии обнаружены множественные поражения разных органов: тяжелая гипоплазия поджелудочной железы с дезорганизацией архитектуры островков, с небольшим количеством инсулин-положительных и преобладанием глюкагон-положительных клеток, гистологические изменения костной ткани, кардиомегалия, дисплазия коры мозжечка. Клинически определялись НСД, задержка интеллектуального развития, почечная и печеночная дисфункция. При таких множественных поражениях у пациента была обнаружена лишь одна мутация – мозаичная делеция части хромосомы 15 (15q11-12) в 65% исследованного кариотипа. В 2000 г. Delepine с соавт. использовал два близкородственных семейства, чтобы исследовать локус 2p12. В пределах этого локуса находится ген EIF2AK3, который активно экспрессируется в островковых клетках, действуя в качестве регулятора синтеза белка. Анализ родственных семей с синдромом Уолкотта-Роллисона подтвердил мутации в виде замены аминокислоты, встречающиеся в EIF2AK3, связанные с заболеванием в каждой семье.

**Синдром Вольфрама**, известный также как **DIDMOAD-синдром** (акроним основных его составляющих: несахарный, сахарный диабет — diabetes insipidus, diabetes mellitus, оптическая атрофия — optic atrophy и тугоухость — deafness). Это наследуемый аутосомно-рецессивно синдром, ассоциированный с инсулинозависимым диабетом и прогрессирующей атрофией зрительного нерва, диагностируемыми до 16-летнего возраста [34]. Другие особенности включают двустороннюю прогрессирующую нейросенсорную тугоухость, несахарный диабет центрального генеза, дисфункцию автономной нервной системы, которая приводит к развитию нейропатического мочевого пузыря, и другим признакам нейродегенерации, включая мозжечковую атаксию, миоклональную эпилепсию и атрофию ствола мозга. Полный фенотип встречается приблизительно у 75% пациентов. Диабет — неаутоиммунный, клинические проявления недостаточности инсулина появляются в среднем в возрасте около 6 лет [34, 4]. Средний возраст смерти при синдроме Вольфрама — 30 лет, а развитие полного фенотипа наблюдается с увеличением возраста.

Развитие синдрома является следствием инактивирующей мутации в гене **Wolfram (WFS-1)**, впервые описанной в 1998 г. [36]. К настоящему времени обнаружено уже около 150 мутаций, которые распределены на любых участках гена. В 95% случаев их составляют миссенс и нонсенс мутации, а также делеции в 8 экзоне гена. В белых европейских популяциях наиболее часто повторяются инактивирующие мутации в карбоксильном конце (с. 2648-2651delTCTT; F883fsX950) [37]. Продуктом экспрессии данного гена является трансмембранный транспортный белок **Wolframin** в эндо-плазматическом ретикулуме (ER). Предполагается, что он играет роль в регуляции внутриклеточного кальциевого обмена в клетках поджелудочной железы и лимбической системы, чем, возможно, и обусловлена клиническая картина синдрома. Панкреатические  $\beta$ -клетки являются одними из наиболее чувствительных клеток к стрессу в ER, и причиной развития диабета при синдроме Вольфрама является апоптоз, обусловленный стрессом в ER. Мутации в WFS-1 обнаружены у 90% пациентов. У отдельных больных обнаруживаются митохондриальные мутации. Взаимосвязь фенотипических проявлений с генетическими мутациями изучается.

Очень важным аспектом для пациентов с этим разрушительным диагнозом является поддержка семей и обучение детей практическим навыкам, пока у них сохраняется приемлемая острота зрения, хирургическая коррекция органа слуха, а также коррекция атонии мочевого пузыря (обеспечение пассажа мочи), с целью профилактики развития гидронефроза и хронической почечной недостаточности.

## Митохондриальные мутации

Факторы, которые наводят на мысль о наличии митохондриального диабета — материнское наследование (поскольку митохондриальные заболевания наследуются исключительно по материнской линии) и сопутствующие тугоухость, миопатии или неврологические нарушения. Митохондрии — это внутриклеточные органеллы, отвечающие за образование энергии путем окислительного фосфорилирования. Митохондриальные заболевания могут развиваться вследствие мутаций в митохондриальной или ядерной ДНК, поскольку гены от обоих геномов кодируют процессы окислительного фосфорилирования.

Несмотря на выявление ряда мутаций и делеций, наиболее важной причиной возникновения митохондриальных форм диабета являются точечные мутации в паре нуклеотидов в положении **3243 в гене митохондриальной транспортной РНК** [38]. Эта мутация была описана в семье с мягкой формой СД2 с началом во взрослом возрасте и нейросенсорной тугоухостью. Диабет, вызванный мутацией в паре нуклеотидов 3243, обычно диагностируется в 3–5-м десятилетиях жизни, но может манифестировать от конца юношеского возраста до середины 80-летнего возраста. Гипергликемия в момент диагностики обычно умеренная, легко компенсируется диетой, но в дальнейшем имеет тенденцию к прогрессированию. Этот синдром

получил название MIDD — maternally inherited diabetes and deafness, характерно наличие СД2 у матери [34, 39]. В основе патогенеза, как представляется, лежит недостаточность  $\beta$ -клеток с очевидной сниженной секрецией инсулина при нормальной чувствительности к инсулину. Та же самая митохондриальная мутация может привести к менее частой, но серьезной митохондриальной энцефалопатии с лактацидозом и инсультоподобными эпизодами (MELAS). У членов семьи могут наблюдаться различные сочетания этих симптомов. MELAS, развивающийся в детстве, начинается с появления двусторонней тугоухости с раннего возраста, и затем манифестацией диабета, приступы в виде инсультоподобных эпизодов и энцефалопатия наблюдаются в третьем или четвертом десятилетии. Митохондриальный диабет часто сочетается с сенсорной глухотой и низким ростом. Заболевание характеризуется прогрессирующей неаутоиммунной недостаточностью  $\beta$ -клеток, которая в дальнейшем может привести к остро возникающей потребности в инсулине. Специфического лечения митохондриального диабета не существует, и пациенты обычно нуждаются в инсулинотерапии при установлении диагноза.

**Тиаминчувствительная мегалобластическая анемия (синдром Роджерса)** — редкий рецессивный генетический синдром, с ранним развитием мегалобластической анемии, чувствительной к тиамину, сочетающийся с диабетом и нейросенсорной глухотой. Синдром возникает вследствие мутации гена **SLC19A2** [40]. Этот ген кодирует мембранный белок, являющийся транспортером для тиамина. Диабет при данном синдроме является инсулинодефицитным, у некоторых больных какое-то время хорошо компенсируется назначением тиамина в дозе 25 мг в день, однако в последующем он становится инсулинозависимым. У большинства больных дозы инсулина в пределах 0,5 Ед/кг массы в день достаточно для поддержания хорошего гликемического контроля на протяжении первой декады жизни. Прием тиамина не влияет на выраженность тугоухости [41].

## Синдромы резистентности к инсулину

**Синдромы резистентности к инсулину: инсулиновая резистентность типа А, синдромы Донахью, Рабсона-Менденхолла и частичная или тотальная липодистрофия.**

Дефекты в инсулиновых рецепторах вызывают целый спектр различных фенотипов инсулинорезистентности — от тяжелого синдрома Донахью до относительно мягкой инсулинорезистентности типа А. Основными симптомами всех синдромов резистентности к инсулину являются acanthosis nigricans, избыток андрогенов и значительное повышение концентрации инсулина при отсутствии ожирения. Чем тяжелее резистентность к инсулину и чем раньше она проявляется, тем более вероятно развитие диабета [42]. Основные клинические признаки этих синдромов представлены в таблице 3.

Пациенты с синдромом Донахью (называемом еще лепречаунизмом) имеют тяжелую внутриутробную задержку в росте, полное отсутствие подкожно-жировой клетчатки при рождении, лицевой дисморфизм («эльфоподобное лицо» с большими шаровидными глазами, оттопыренными ушами и микрогнатией), вздутый живот и нарушение гомеостаза глюкозы, характеризующееся гипогликемией натощак и постпрандиальной гипергликемией. Пациенты имеют менее чем 10% связывание инсулина дикого типа и другие преждевременные стоп-мутации или мутации экстрацеллюлярного домена рецептора. Пациенты погибают обычно в первые 2 года жизни. В противоположность этому, пациенты с синдромом Рабсона-Менденхолла имеют мутации в интрацеллюлярном домене рецептора, и уровень связывания инсулина составляет 20% от нормального. В отличие от синдрома Донахью, пациенты имеют дисплазию десен и зубов, быстрый рост ногтей и гирсутизм. У пациентов развивается прогрессирующий диабет с кетоацидозом, большинство доживают до подросткового возраста. При инсулиновой резистентности типа А наблюдается преимущественно поражение лиц женского пола подросткового возраста, наблюдается тяжелая инсулинорезистентность, проявления гиперандрогении и acanthosis nigricans. Девушки могут

иметь разную степень гиперандрогении — от мягкой гирсутизма до тяжелой вирилизации. Диабет или нарушенная толерантность к глюкозе является одним из наиболее поздних проявлений синдрома и может быть компенсирован метформином [5, 43].

Терапия тяжелой резистентности к инсулину представляет большие сложности. У большинства больных диабетом не удается достичь эффективного контроля углеводного обмена, часто развиваются хронические осложнения диабета. При лечении используют препараты, повышающие чувствительность к инсулину (метформин и глитазоны), однако они мало эффективны при крайне выраженной резистентности к инсулину. Инсулин является основным лечебным препаратом, его назначают в дозах, достигающих 500 Ед/сут. Наибольший эффект получают при использовании инсулиновых помп. На ранней стадии локальной липодистрофии эффективно назначение метформина, и лечение инсулином не требуется. При генерализованной липодистрофии может развиваться тяжелая декомпенсация диабета, поэтому попытки лечения бигуанидами могут предприниматься только в научно-исследовательских учреждениях [43].

**Синдром Альстрема** — заболевание, передающееся аутосомно-рецессивным путем. В состав синдрома входят: дистрофия сетчатки, сенсорная тугоухость, ранний дебют ожирения (до года) [44], сахарный диабет, гиперлипидемия, кардиомиопатия, патология печени. Распространенность — меньше чем 1:100 000 детского населения.

Прогрессирующая дистрофия колбочек сетчатки вызывает нистагм и светобоязнь, наблюдающиеся с грудного возраста, и приводит к слепоте во втором десятилетии; глухота развивается уже в детском возрасте. Возможна дилатационная кардиомиопатия, которая может развиваться в любом возрасте, начиная с грудного. Высокий риск развития острой кардиомиопатии с летальным исходом в любом возрасте. Ожирение также развивается в грудном возрасте, а СД возникает у 70% пациентов во втором или третьем десятилетии с выраженным гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью. Клинически определяется аcanthosis nigricans, артериальная гипертензия [45]. Часто встречаются печеночный стеатоз, гипогонадотропный гипогонадизм у пациентов мужского пола, гипотиреоз (табл. 3). Характерна макропротеинурия, развивающаяся во втором десятилетии жизни.

Кардиомиопатия является причиной смерти в первые три десятилетия жизни (27%), почечная недостаточность — в более зрелом возрасте.

Мутации в гене *ALMS1*, картированном в локусе 2p13.1, были описаны в 2002 г. [45]. Ген *ALMS1* состоит из 23 экзонов и кодирует полипептид из 4169 аминокислот с молекулярной массой 461,2 kDa. Белок *ALMS1* имеет неизвестную функцию, определяется около центросом и в основании ресничек. Предполагается, что участвует во внутриклеточном транспорте. В лечении пациентов в детском возрасте предпочитают диетотерапию и препараты бигуанидов, также эффективно назначение инсулина, артериальная гипертензия поддается коррекции ингибиторами АПФ.

## Заключение

Несмотря на данные последних лет о наличии неиммунных форм СД в детском возрасте, абсолютное большинство детей с СД имеют диабет 1 типа. Проблемы возникают при выявлении невысокой гипергликемии, часто случайно обнаруживаемой, в отсутствие клинических проявлений, когда речь может идти о ранней диагно-

стике диабета 1 типа, либо о мягкой манифестации заболевания, характерной для диабета 2 типа или MODY. У детей с избыточной массой тела, независимо от остроты манифестации заболевания, необходимо исключить диабет 2 типа. Мягкая манифестация у ребенка без ожирения может быть связана с ранней диагностикой диабета 1 типа либо наличием MODY; следует иметь в виду, что возможны случаи диабета 2 типа у не страдающих ожирением пациентов.

Ключом к диагнозу синдромальной формы диабета являются анамнез и обследование; семейный анамнез диабета чрезвычайно важен, особенно, когда имеется явный материнский анамнез — наличие у матери диабета и глухоты или эпилепсии (митохондриальный диабет) или аутосомно-доминантное наследование в семье (MODY). Большое значение имеет информация о предыдущих случаях ранней смерти у детей или самопроизвольных абортах, особенно при аутосомно-рецессивных заболеваниях. Большие сложности в диагностике представляют спорадические формы, причина которых может быть в недостаточной информации по семейному анамнезу, низкой экспрессией мутантного гена либо мутацией *de novo*. Исследования должны включать диагностику нейросенсорной тугоухости, нарушения зрения, задержку развития. Используются иммунологические исследования — определение аутоантител к глютаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, островковым клеткам и инсулину для исключения диабета 1 типа, аудиограмма и офтальмологические исследования, определение базального и в процессе нагрузки глюкозой или углеводистым завтраком уровня инсулина и С-пептида, для выявления сниженной секреции инсулина или гиперинсулинемии. Важно исследование углеводного обмена в условиях ПГТТ родителей, поскольку нередко у них имеются ранее не диагностированные нарушения.

Благодаря успехам молекулярной генетики были идентифицированы гены, связанные со многими клиническими подгруппами диабета. Использование молекулярно-генетических тестов дает возможность точно поставить диагноз и, следовательно, назначить пациенту патогенетическую терапию. В настоящее время для большинства описанных выше синдромов в Эндокринологическом научном центре проводится молекулярно-генетическое исследование:

- **Kir 6.2, SUR 1 (неонатальный СД);**
- **глюкокиназа, HNF-1 $\alpha$  (MODY2-3);**
- **WFS-1 (DIDMOAD);**
- **SLC19A2 (митохондриальный диабет).**

Однако в связи с высокой стоимостью таких исследований, их следует применять для диагностики у больных, клинические особенности которых дают веские основания подозревать у них генетические нарушения.

С проблемой медико-генетического консультирования в семьях с СД сталкивается любой врач-диабетолог: риск развития диабета у родственников, прогноз для будущего потомства, диагностика на доклиническом уровне стали реалиями современной медицины и зависят от формы СД. Новые достижения в области молекулярной генетики СД позволяют проводить медико-генетическое консультирование семей, имеющих больных СД, на высоком современном уровне.

Неуклонно растущий интерес к генетическим предпосылкам СД обусловлен не только желанием улучшения ранней диагностики, но и необходимостью подбора адекватной терапии с учетом имеющихся знаний этиологии и патогенеза данной патологии. Только понимание биохимических процессов, происходящих при генетических синдромах, поможет разработать специфические методы терапии для оказания индивидуальной помощи в пораженных семьях [5].

## Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М., 2003.
2. Barret T.G., Ehtisham S. The emergence of type 2 diabetes in childhood // *Ann. Clin. Biochem.* — 2004. — Vol. 41. — P. 10—16.
3. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. — 2007.
4. Haines L., Wan K., Lynn R. et al. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K // *Diabetes care.* — 2007. — № 30. — P. 1097—1101.

5. Barret T.G. Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered // *Pediatric Diabetes*. — 2007. — № 8. — P. 15–23.
6. Atkinson M.A. Thirty years of Investigating the autoimmune basis for Type 1 Diabetes // *Diabetes*. — 2005. — № 54. — P. 1253–1263.
7. Petrone A., Spoletini, Zampetti S., Capizzi N., Zavarella S., Osborn J., Pozzilli P., Buzzetti R. For the Immunotherapy M.Diabetes (IMDIAB) Group “The PTPN22 1858T Gene Variant in type 1 diabetes is associated with reduced residual  $\beta$ -cell function and worse metabolic control” // *Diabetes Care*. — 2008. — № 31(6). — P. 1214–1218.
8. William E. Neil Harris, Desmond Schatz. Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1a diabetes // *Clinical Diabetes*. — 2002. — Vol. 20(4). — P. 183–191.
9. Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Носиков В.В., Сергеев А.С., Дедов И.И. Возможности прогнозирования инсулинозависимого сахарного диабета в семьях больных на основе исследования генетических маркеров // *Сахарный диабет*. — 1998. — № 1. — С. 34–38.
10. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Титович Е.В., Зильберман Л.И. Прогнозирование и профилактика сахарного диабета в детском возрасте. Методические рекомендации. М., 2009. — С. 55.
11. Bingley P.J., Gale E.A.M. The European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. Progression to type 1 diabetes in islet cell antibody-positive relatives in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial: the role of additional immune, genetic and metabolic markers of risk // *Diabetologia*. — 2006. — № 49. — P. 881–890.
12. The Diabetes Prevention Trials – Type 1 Study Group. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2005. — № 28. — P. 1068–1076.
13. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., Петеркова В.А., Дедов И.И. HLA-гаплотипы, аутоантитела к  $\beta$ -клеткам: их роль в прогнозировании СД 1 типа (результаты 11-летнего катамнеза) // *Сахарный диабет*. — 2010. — № 4.
14. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков Руководство. М., 2002.
15. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Титович Е.В., Зильберман Л.И. Прогнозирование и профилактика сахарного диабета в детском возрасте. Методические рекомендации. Москва. 2009 С. 55..
16. Winter W.E., Harris N., Schatz D. Immunological markers in the diagnosis and prediction of autoimmune type 1 diabetes // *Clinical Diabetes*. — 2002 — Vol. 20(4). — P. 183–191.
17. Wenzlau J.M., Juhl K., Yu L., Moua O., Sarkar S.A., Gottlieb P., Rewers M., Eisenbarth G.S., Jensen J., Davidson H.W., Hutton J.C. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes // *Proceedings of the National Academy of Sciences (U.S.)*. — 2007. — Vol. 104(43). — P. 17040–17045.
18. Tattersall R.B., Fajans S.S. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type of diabetes in young people // *Diabetes*. — 1975. — № 24. — P. 44–53.
19. Hattersley A., Pearson E. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1 beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type // *Endocrinology*. — 2006. — № 147. — P. 2657–2663.
20. Miller S.P., Anand G.R., Karschnia E.S. et al. Testing computational prediction of missense mutation phenotypes // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48(8). — P. 1645.
21. Frayling T.M., Evans J.C., Bulman M.P. et al. Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors // *Diabetes*. — 2001. — № 50 (Suppl.1). — P. 94–100.
22. Njolstad P.R., Molven A., Sovik O. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity / In «Diabetes in Childhood and Adolescence» Ed. Chiarelli F., Dahl-Jogensen K., Kiess W. Karger. — 2005. — P. 86–93.
23. Stride A., Vaxillaire M., Tuomi T. et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load // *Diabetologia*. — 2002. — № 45. — P. 427–435.
24. Pearson E.R., Starkey B.J., Powell R.J. et al. Genetic aetiology of hyperglycaemia determines response to treatment in diabetes // *Lancet*. — 2003. — № 362. — P. 1275–1281.
25. Horikawa Y., Iwasaki N., Hara M. et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY // *Nat. Genet.* — 1997. — № 17(2). — P. 384–385.
26. Hansen L., Urioste S., Helle V., Petersen Jan N. Jensen, Eiberg H. et al. Missense Mutations in the Human Insulin Promoter Factor-1 Gene and Their Relation to Maturity-Onset Diabetes of the Young and Late-Onset Type 2 Diabetes Mellitus in Caucasians // *Clinical Endocrinology & Metabolism*. — Vol. 85(3). — P. 1323–1326.
27. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007 // *Pediatric Diabetes*. — 2006. — № 7. — P. 352–360.
28. Hani E.H. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* — 1999. — № 104. — P. 41–R48.
29. Delepine M. et al. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome // *Nat. Genet.* — 2000. — № 25. — P. 406–409.
30. Rami B., Bodamer O., Item B. et al. Clinical and molecular findings in an atypical case of IPEX-syndrome // *Pediatric Diabetes*. — 2006. — Vol. 7. — P. 28.
31. Paskova M. Sulfonylurea instead of insulin in PNDM patients with activating mutation in the gene KCNJ11 encoding the Kir6.2 subunit led to significant improvement of DM compensation // *Pediatric Diabetes*. — 2006. — № 7. — P. 34.
32. Gloyn A., Pearson E., Antcliff J. et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — № 350. — P. 1838–1849.
33. Pearson E., Flechtner I., Njolstad p. et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — № 355. — P. 467–477.
34. Barrett T.G., Bunday S.E., Macleod A.F. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome // *Lancet*. — 1995. — № 346. — P. 1458–1463.
35. Кураева Т.Л., Балаболкин М.И., Лебедев Н.Б. и др. // *Пробл. эндокрин.* — 1993. — № 3. — С. 32–35.
36. Strom T.M., Hortnagel K., Hofmann S. et al. Diabetes insipidus? Diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein // *Hum. Mol. Genet.* — 1998. — № 7. — P. 2021–2028.
37. Khanim F., Kirk J., Latif F. et al. WFS1/Wolframin mutations, Wolfram syndrome and associated diseases // *Hum. Mutat.* — 2001. — № 17. — P. 357–367.
38. Van Den Ouweland J., Lemkes H., Ruitenbeek W. et al. Mutation in mitochondrial rRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness // *Nat.Genet.* — 1992. — № 1. — P. 368–371.
39. Maassen J.A., Kadowaki T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype // *Diabetologia*. — 1996. — P. 375–382.
40. Labay V., Raz T., Baron D. et al. Mutations in SLC19A cause thiamine-responsive megaloblastic anemia associated with diabetes mellitus and deafness // *Nat. Genet.* — 1999. — № 22. — P. 300–304.
41. Ozdemir M.A., Akcakus M., Kurtoglu S. et al. TRMA syndrome (thiamine-responsive megaloblastic anemia): a case report and review of the literature // *Pediatr. Diabetes*. — 2002. — № 3. — P. 205–209.
42. Musso C., Cochran E., Moran S.A. et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective // *Medicine (Baltimore)*. — 2004. — № 83. — P. 209–222.
43. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium // *Pediatric Diabetes*. — 2009. — № 10 (12). — P. 210.
44. Alström C.H., Hallgren B., Nilsson L.B., Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree // *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl.* — 1959. — № 129. — P. 1–35.
45. Paisey R.B., Carey C.M., Bower L. et al. Hypertriglyceridaemia in Alström’s syndrome: causes and associations in 37 cases // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2004. — № 60. — P. 228–231.

Кураева Тамара Леонидовна

д.м.н., профессор, зав. отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

**Зильберман Любовь Иосифовна**

к.м.н., старший научный сотрудник Института детской эндокринологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

**E-mail: zilberman@yandex.ru**

Титович Елена Витальевна

к.м.н., ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Петеркова Валентина Александровна

д.м.н., профессор, директор Института детской эндокринологии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва