

Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее

Титович Е.В.¹, Кураева Т.Л.^{1,2}, Иванова О.Н.¹, Степанова С.М.¹, Петеркова В.А.^{1,2}, Дедов И.И.¹

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН И.И. Дедов)

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор — член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

В течение 40 лет, с тех пор как была доказана аутоиммунная природа заболевания, продолжают исследования по совершенствованию методов прогнозирования и разработки эффективных и безопасных методов профилактики сахарного диабета 1 типа (СД1).

Цель. Проспективное наблюдение и прогнозирование развития СД1 в семьях больных.

Материалы и методы. В 224 конкордантных/дискордантных семьях больных СД1 у здоровых сибсов проведено исследование предрасполагающих и протективных гаплотипов (HLA-DRB1, DQ-генов) в комбинации с иммунологическими маркерами (ICA, IAA, GADA).

Результаты. При анализе распространенности HLA-генотипов у пациентов с СД1 выявлено, что гаплотипы высокого риска в составе генотипа DQ2 и/или DQ8 в сочетании с другими встречались в 78% случаев; из них генотипы DQ2/DQ8, DQ2/DQ2, DQ8/DQ8 — в 35%; DQ2/X* и DQ8/X* — в 43%; а генотип низкого риска X*/X* — в 22% случаях. При анализе встречаемости у больных СД1 HLA-генотипов отмечено, что генотипы высокого риска (DQ2/DQ8) достоверно чаще встречались у детей, заболевших до 5-летнего возраста, — 33%, по сравнению с детьми, у которых СД1 манифестировал старше 10 лет — 23% ($p=0,05$). За 16-летний период проспективного наблюдения ядерных семей манифестация заболевания произошла у 8,4% сибсов. При анализе частоты встречаемости аутоантител (а/т) получено, что а/т достоверно чаще определялись у заболевших до манифестации заболевания, чем у больных СД1 в начальном периоде и у здоровых сибсов (сибсы, не развившие заболевание в течение всего периода наблюдения): 90%, 48,6% и 31% соответственно.

Заключение. За 16-летний период проспективного наблюдения за ядерными семьями манифестация заболевания произошла у 8,4% родственников 1-й степени родства (брат/или сестра больного СД1), что превышает рассчитанный эмпирически 20 лет назад риск для сибсов — 6,4%. 90% заболевших сибсов являлись носителями гаплотипов высокого риска (DQ2 и/или DQ8) и иммунологических нарушений (персистенция положительных аутоантител), что подтверждает их высокую прогностическую значимость.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; генетическая предрасположенность; HLA-гаплотипы; генотипы; аутоантитела к β -клеткам

The Prediction of Type 1 Diabetes in discordant and concordant families: 16 years of follow-up. Focus on the future

Titovich E.V.¹, Kuraeva T.L.^{1,2}, Ivanova O.N.¹, Stepanova S.M.¹, Peterkova V.A.^{1,2}, Dedov I.I.¹

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

For 40 years, research continues to improve the forecasting methods and the development of effective and safe methods of preventing type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Aim. Prediction of the early preclinical stage of T1DM.

Materials and methods. We studied the predisposing and protective haplotypes (HLA-DRB1, gene DQ) together with immunological markers (ICA, GADA, IAA) in 224 discordant/concordant families.

Results. At the Endocrinology Research Centre, population and family risks of the development of T1DM in Russia were calculated on the basis of population genetic approaches. The analysis of the prevalence of HLA genotypes among T1DM patients revealed that the high-risk haplotypes in the structure of genotype(s) DQ2 and/or DQ8 in combination with the others were 78%: of these genotypes DQ2/DQ8, DQ2/DQ2, and DQ8/DQ8 accounted for 35%; DQ2/X* and DQ8/X* accounted for 43%; and the low-risk genotype X*/X* accounted for 22%. The genotype X/X consisted of weaker predisposing haplotypes that were specific to the Russian population in combination with neutral haplotypes or those consisting of neutral haplotypes only. The analysis of patients with T1DM genotypes revealed that high-risk genotypes (DQ2/DQ8) were more common in ill children up to the age of 5 (33% of cases) than in T1DM children over 10 years (23%) ($p=0,05$). Conversely, the low-risk genotypes were significantly less likely to be found in children with

manifestations of diabetes up to 5 years than in sick people over 10 years [5% and 13%, respectively ($p < 0.05$)]. This is consistent with hereditary load of diabetes manifestations in young children and with the earlier data. The 16-year prospective surveillance showed that the manifestation of the disease occurred in 8.4% of siblings. The analysis of the frequency of autoantibodies revealed that autoantibodies were identified the most reliably prior to the manifestation of the disease compared with T1DM patients in the initial period and healthy siblings (eldest siblings without the disease during the whole monitoring period): 90%, 48.6% and 31%, respectively, $p < 0.05$.

Conclusion. The 16-year prospective surveillance in families with T1DM showed that the frequency of recurring diabetes cases was 8.4%, which exceeds the siblings' rate of risk of 6.4% that had been empirically calculated 20 years ago. This may be due to an increase in the incidence of T1D in the population and different methodological approaches (one-time screening versus long-term monitoring).

Keywords: type 1 diabetes; genetic susceptibility; HLA-haplotypes; genotypes; phenotypes; autoantibodies to beta-cells

DOI: 10.14341/DM2014383-89

Заболеемость сахарным диабетом 1 типа (СД1) увеличивается во многих странах мира: так, за последние 40 лет ежегодный прирост в мире – 3–5%, в Российской Федерации – 2,8%. По данным Государственного регистра больных СД, на 01.01.2013 г. в России по обращаемости зарегистрировано 19 548 детей и 9942 подростка с СД1, по оценке IDF (International Diabetes Federation) заболеваемость за 2013 г. составила 12,1 случаев на 100 тыс. детского населения [1, 2]. Обращает на себя внимание не только увеличение заболеваемости, но и «омоложение» СД. В последние 10 лет (2001–2011 гг.) максимальный прирост заболеваемости отмечался в младшей и средней возрастных группах: 0–4 года – 8,15% и 5–9 лет – 10,3% по сравнению с группой подростков: 10–14 лет – 4,7% (Ширяева Т.Ю., 2013). По данным зарубежных авторов, именно в младшей возрастной группе прогнозируется увеличение заболеваемости в 2 раза к 2020 г. в Европе [3, 4]. В связи с таким ростом заболеваемости проблема прогнозирования, профилактики СД1 не теряет своей актуальности и в настоящее время.

Кроме того, на протяжении ряда лет известная схема патогенеза развития СД1 Джорджа Айзенбарта

постоянно дополняется новыми данными (рис. 1). Известно, что примерно до 50–60% случаев СД1 обусловлено генами *HLA-2* класса; другие 40% – связаны с другими генами (инсулина, гены *CTLA-4*, *PTPN-22* и т.д.), выполняющими различные роли в координации иммунного ответа. Генетические факторы участвуют в развитии СД1 не только в процессе аутоиммунной индукции, а весь период до возникновения заболевания. При этом происходит взаимное влияние предрасполагающих и резистентных генов к развитию СД1. Факторы окружающей среды оказывают свое действие от самого рождения до начала заболевания. И не один фактор, важно количественное и качественное воздействие ряда факторов внешней среды. Разрушение β -клеток происходит волнообразно и зависит от активности инсулита и способности β -клеток к регенерации [5].

Есть предположение, что нарастающая заболеваемость СД1, наблюдающаяся в последние десятилетия, может быть обусловлена неблагоприятным «прессингом» факторов окружающей среды и возможным изменением с течением времени вклада генетических факторов в развитие СД1.

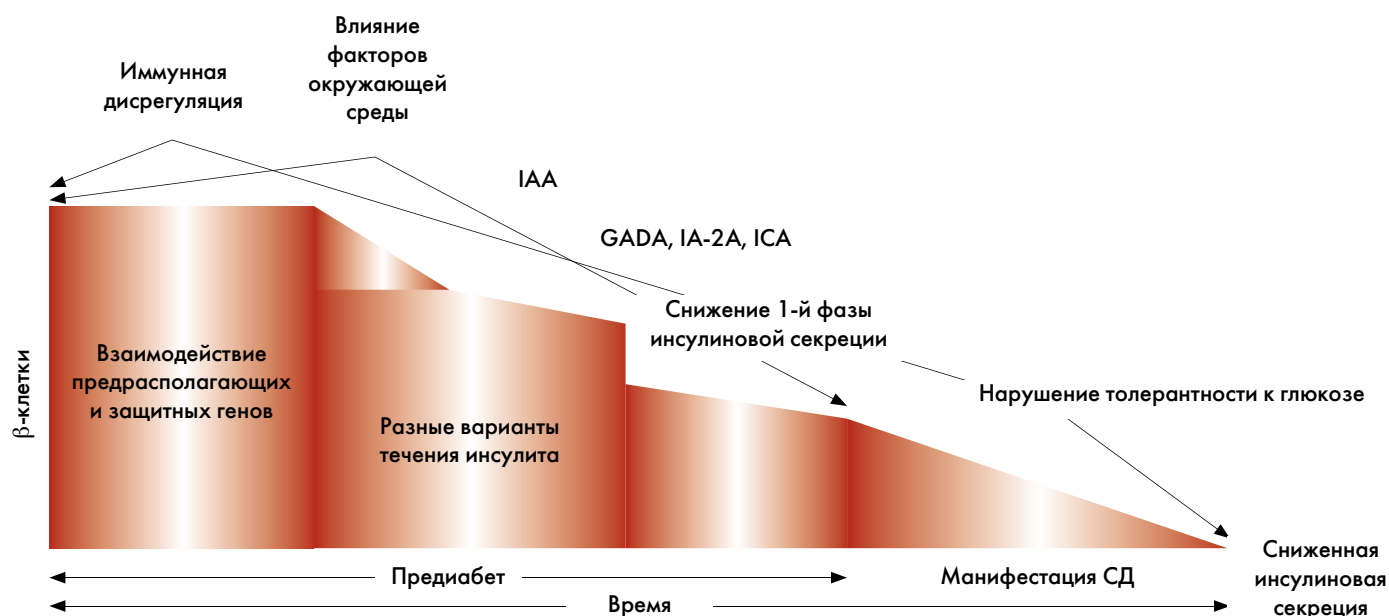


Рис. 1. Модель патогенеза развития СД1.

Цель

Проспективное наблюдение и прогнозирование развития СД1 в семьях больных.

Материалы и методы

В 224 конкордантных/дискордантных семьях больных СД1 у здоровых сибсов (брат/сестра больного СД1; N=223; средний возраст $10,9 \pm 5,9$ лет) проведено исследование предрасполагающих и протективных гаплотипов (*HLA-DRB1*, *DQ*-генов) в комбинации с иммунологическими маркерами (ICA – аутоантитела (а/т) к цитоплазматическим структурам β -клеток, IAA – а/т к инсулину, GADA – а/т к глутаматдекарбоксилазе). Молекулярно-генетические исследования (изучение *HLA-DRB1*, *DQ*-генов) проведены у 649 больных СД1 случайной выборки (средний возраст $7,8 \pm 6,2$ лет), проживающих в Российской Федерации. Контрольная группа составила 300 здоровых лиц, проживающих в Москве и Московской области и не имеющих отягощенного анамнеза по СД1 и другим аутоиммунным заболеваниям. Выборки были этнически однородны, составлены из русских (на основании паспортных данных), которые не являлись родственниками.

Все пациенты давали информированное согласие на проведение обследования в рамках стационарного обследования.

HLA-генотипирование проводили в лаборатории иммунологии и генетики (заведующая – к.м.н. О.Н. Иванова) методом мультипраймерной аллель-специфической полимеразной цепной реакции (тест-наборы ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Россия). Иммунологическое исследование (определение ICA, GADA, IAA в сыворотке крови) осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Isletest-ICA, GADA, IAA (Biomerica, Германия).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ StatSoft, Inc. (2001), STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com; Microsoft Office Excel-2003. Статистический анализ распределения частот и генотипов – с использованием таблиц сопряженности и критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность использовали для оценки достоверности различий (p) в распределении частот признака. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Относительный риск заболевания (OR) вычислен по формуле Bland J.M. (2000).

Результаты и обсуждение

Многолетние проспективные 16-летние исследования по прогнозированию развития СД1 в ядерных семьях (семьи с одним или несколькими больными СД1) в детском эндокринологическом отделении ФГБУ ЭНЦ позволили на основе популяционно-генетических подходов рассчитать риски развития СД1 в РФ: популяционные и семейные [6].

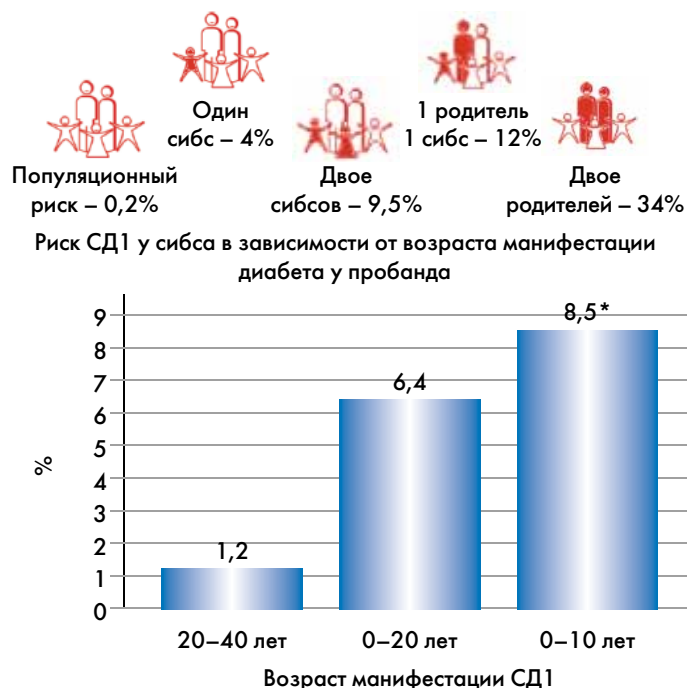


Рис. 2. Риск развития СД1 в РФ.

Так, популяционный риск составляет 0,2% (рис. 2). Чем больше случаев СД1 в семье, тем риск заболеть выше для родственников. Риск развития диабета для членов семей, имеющих больных СД1, в среднем составляет 5%. Если в семье больны два ребенка, то риск для третьего составляет 9,5%. Если больны двое родителей, то риск развития СД1 для ребенка уже увеличивается до 34%. Кроме того, риск развития СД1 зависит от возраста манифестации заболевания у пробанда (заболевший в семье СД1). Чем раньше заболел ребенок в семье, тем риск для сибса выше. Так, если манифестация заболевания произошла у пробанда до 20 лет, то риск для сибса – 6,4%, а если манифестация заболевания – старше 20 лет, то риск для сибса – 1,2%. Полученные нами данные сопоставимы с зарубежными [7].

Первый этап в прогнозировании развития СД1 – определение генетического риска у обследуемого, где на сегодняшний день важная роль отводится генам *HLA* 2 класса (выделение *HLA* гаплотипов, генотипов), определяющим до 60% генетической предрасположенности [8, 9]. У больных СД1 детей и подростков русской популяции выделены пять предрасполагающих и три защитных гаплотипа.

- На первом месте по силе риска определен гаплотип *DQ8 – DRB1*4-DQA1*301-DQB1*302* (OR=4,7), характерный для северной Европы.
- На втором – специфический гаплотип для российской популяции – *DRB1*4-DQA1*301-DQB1*304* (OR=4).
- На третьем – гаплотип *DQ2*, типичный для южной Европы *DRB1*17-DQA1*501-DQB1*201* (OR=2,7).
- На четвертом – специфический для российской популяции *DRB1*16-DQA1*102-DQB1*502/4* (OR=2,4).

- На пятом месте – тоже предрасполагающий гаплотип, типичный для российской популяции и Европы *DRB1*15-DQA1*101-DQB1*501* (OR=1,9).

Защитные гаплотипы в российской и европейской популяциях совпадают [10]:

- *DRB1*15-DQA1*102-DQB1*602/8* (OR=0,16);
- *DRB1*11-DQA1*501-DQB1*301* (OR=0,14);
- *DRB1*13-DQA1*103-DQB1*602/8* (OR=0,08).

При анализе распространенности *HLA*-генотипов у пациентов с СД1 выявлено, что гаплотипы высокого риска в составе генотипа *DQ2* и/или *DQ8* в сочетании с другими встречались в 78% случаев; из них генотипы *DQ2/DQ8*, *DQ2/DQ2*, *DQ8/DQ8* – в 35%; *DQ2/X** и *DQ8/X** – в 43%; а генотип низкого риска *X*/X** – в 22% случаях. При этом генотип *X/X* состоял из более слабых предрасполагающих гаплотипов, специфических для русской популяции, в сочетании с нейтральными, или только из нейтральных гаплотипов.

Полученные данные по частоте выявления предрасполагающих и защитных *HLA* гаплотипов/генотипов у больных СД1 необходимо учитывать при формировании групп риска у здоровых братьев/сестер в семьях больных. Наиболее высокий генетический риск развития СД1 определяется гетерозиготным генотипом *DQA1*0501-DQB1*0201/DQA1*0301-DQB1*0302 – DQ2/DQ8*. Средний или умеренный риск определяется сочетанием гаплотипа высокого риска с другими гаплотипами (*DQ2*; *DQ8*). Низкий генетический риск (*X/X*) определяется у тех лиц, которые не имеют гаплотипов высокого риска и у которых отмечается наличие защитных, нейтральных гаплотипов или гаплотипов низкого риска [6, 10]. На основании индивидуальной оценки генетического риска в семьях больных СД1 сибсов были сформированы группы риска по развитию заболевания:

- группа высокого риска – 15% (N= 33 (11,5±6,0 лет));
- среднего риска – 50% (N=114 (11,6±5,6 лет));
- низкого – 35% (N=76 (12,5±5,9)).

В течение 16-летнего периода проспективного наблюдения за ядерными семьями манифестация заболевания произошла у 8,4% родственников 1-й степени родства (брат/или сестра больного СД1), что превышает рассчитанный эмпирически 20 лет назад риск

для сибсов – 6,4%. Обращает на себя внимание (рис. 3), что по мере увеличения срока наблюдения остается высоким и увеличивается число заболевших из группы высокого риска (13%–19%–21%), и практически не меняется из групп среднего и низкого риска (7%–9%–9% и 3,2%–2,6%–2,6% соответственно). При анализе заболевших сибсов отмечено, что 90% – носители гаплотипов высокого риска. У остальных 10% заболевших генотип был представлен слабо предрасполагающими и нейтральными гаплотипами.

При анализе повторных случаев развития СД1 в семьях больных выявлены следующие корреляции: положительная корреляция возраста манифестации СД1 у сибса и у пробанда ($R=0,33$, $p<0,05$); и отрицательная корреляция возраста манифестации СД1 у сибса со степенью генетического риска ($R=-0,34$, $p<0,05$).

На сегодняшний день известно, что очень высокий риск развития СД1 определяется не только наличием высокопредрасполагающих *HLA*-гаплотипов, генотипов, но и присутствием множественных а/т, выявляемых у ребенка раннего возраста, достигая 90% в течение 10-летнего наблюдения [5]. В нашем исследовании при анализе частоты встречаемости а/т получено, что а/т достоверно чаще определялись у заболевших сибсов до манифестации заболевания, чем у больных СД1 в начальном периоде и у здоровых сибсов (сибсы, не развившие заболевание в течение всего периода наблюдения): 90%, 48,6% и 31% соответственно ($p<0,05$). Такая же закономерность наблюдалась при анализе нескольких видов а/т у заболевших и здоровых сибсов по сравнению с пациентами в начальном периоде СД1, у которых инсулит уже мог затихнуть в силу времени (средняя длительность заболевания на период забора крови на антитела у них составила 3 месяца): 74%, 14,6% и 8,1% соответственно ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствовали об аутоиммунном процессе, происходящем более активно на доклинической стадии у заболевших сибсов до манифестации СД и подтвердили важность иммунологических маркеров в прогнозировании СД1 (рис. 4).

Учитывая возрастающее количество случаев манифестации СД1 у детей младшей возрастной группы

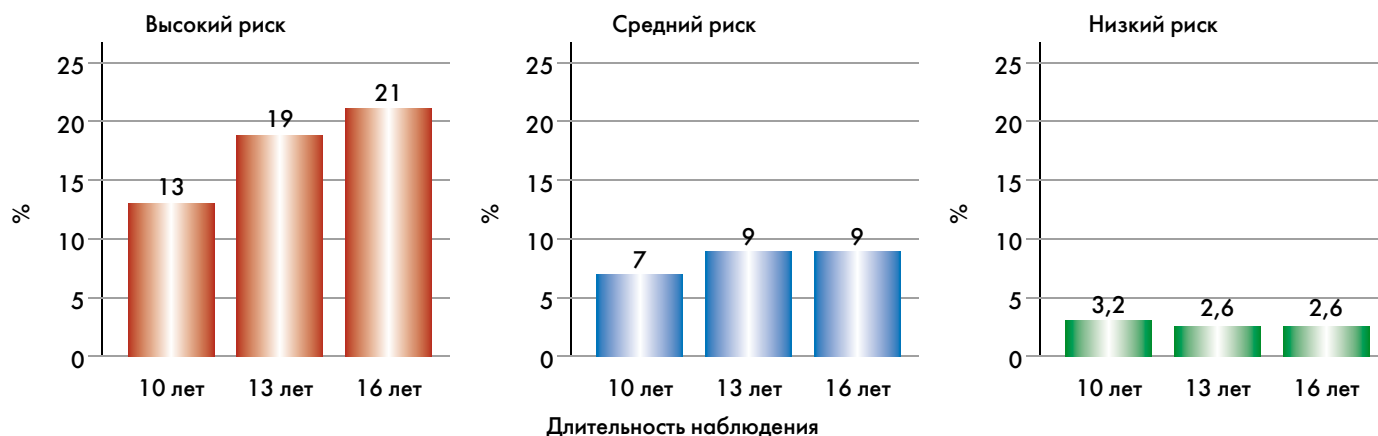


Рис. 3. Динамика частоты развития СД у сибсов из групп разного риска в зависимости от длительности наблюдения (манифестация СД1 у сибсов за 16-летний период – 8,4%).

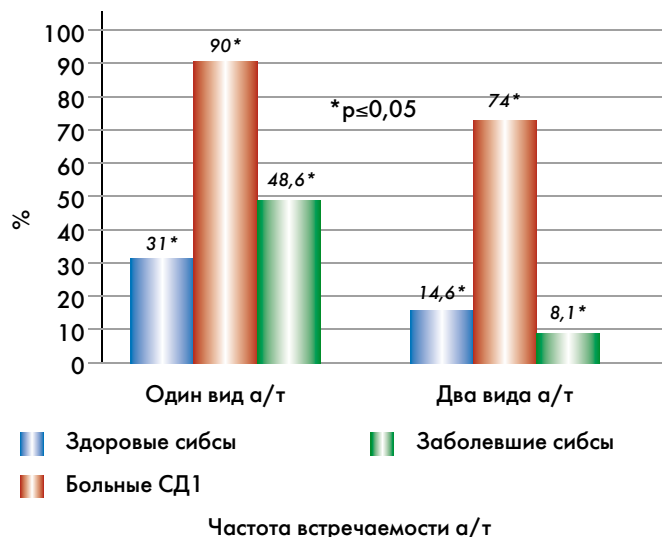


Рис. 4. Аутоиммунитет среди заболевших в сравнении со здоровыми сибсами.

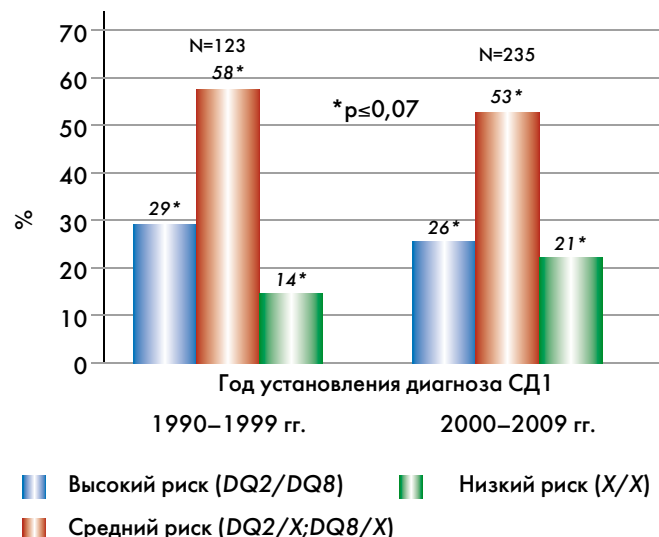


Рис. 6. Частота встречаемости HLA-генотипов у больных СД1 в зависимости от года установления диагноза.

и то, что у 10% заболевших сибсов отсутствуют в генотипе высокопредрасполагающие *HLA*-гаплотипы, было решено проанализировать частоту встречаемости маркеров различного генетического риска в зависимости от возраста пациента, года установления диагноза.

При анализе встречаемости *HLA*-генотипов у больных СД1 русской популяции отмечено (рис. 5), что генотипы высокого риска (*DQ2/DQ8*) достоверно чаще встречались у детей, заболевших до 5-летнего возраста – 33%, по сравнению с детьми, у которых СД1 манифестировал старше 10 лет – 23% ($p=0,05$). А генотипы низкого риска, наоборот, у детей, заболевших до 5 лет, выявлены достоверно реже по сравнению с заболевшими после 10 лет – 5% и 13% соответственно ($p<0,05$). Это согласуется с большой наследственной отягощенностью развившегося СД у детей младшего возраста и согласуется с представленными выше данными.

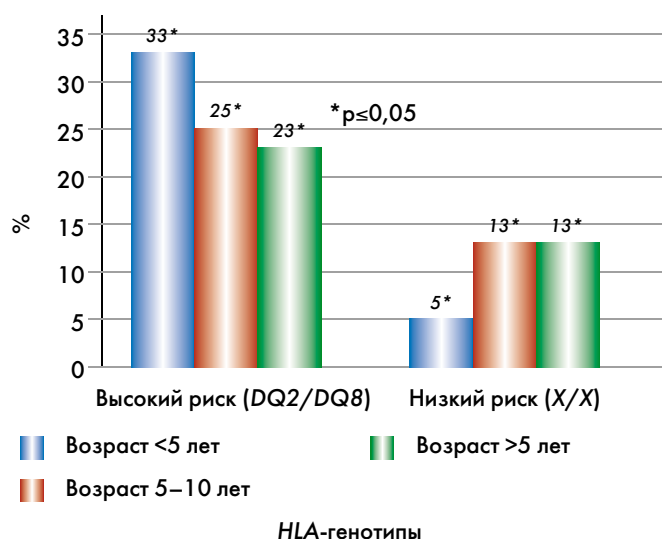


Рис. 5. Частота встречаемости HLA-генотипов у больных СД1 в зависимости от возраста манифестации заболевания у больного СД1.

Далее мы проанализировали частоту встречаемости *HLA*-генотипов у больных СД1 в зависимости от года установления диагноза в течение последних 20 лет (рис. 6). Получено, что у заболевших в 2000–2009 гг. отмечалась тенденция к снижению частоты встречаемости генотипов высокого риска *DQ2/DQ8*; *DQ2/X* и *DQ8/X* по сравнению с заболевшими в 1990–1999 гг.: 28,5% по сравнению с 26%; 57,7% по сравнению с 53% соответственно ($p>0,05$).

Однако при анализе генотипов низкого риска *X/X* выявлена отчетливая тенденция к увеличению частоты генотипов низкого риска у тех пациентов, у которых СД1 диагностирован в 2000–2009 гг., по сравнению с 1990–1999 гг.: 21,5% и 13,8% ($p=0,07$) соответственно. Полученные данные требуют дополнительного изучения на большей выборке пациентов.

Подобные исследования были проведены в Финляндии, потом в Австралии, но на большей выборке пациентов (рис. 7). Получено, что у пациентов, у которых диагноз был установлен в 2000 гг., генотипы высокого, среднего риска стали встречаться реже по сравнению с теми, у которых манифестация СД произошла до 1970 гг. (18% и 25% соответственно, $p=0,07$). И наоборот, генотипы низкого риска, а особенно защитные генотипы стали встречаться чаще у больных СД1 по сравнению с теми, у которых диагноз был установлен ранее (13% и 6% соответственно, $p=0,0004$) [11, 12].

Таким образом, увеличение частоты встречаемости лиц с генетически низким риском среди больных за последние 20 лет может быть косвенным свидетельством возрастающей роли окружающей среды в развитии СД1. Развитие заболевания у 22% больных, не имеющих гаплотипов высокого риска, может быть обусловлено влиянием других генетических систем, вклад которых в развитие СД1 изучается в настоящее время. Другой момент – возможное наличие инсулинорезистентности у детей на фоне ожирения/

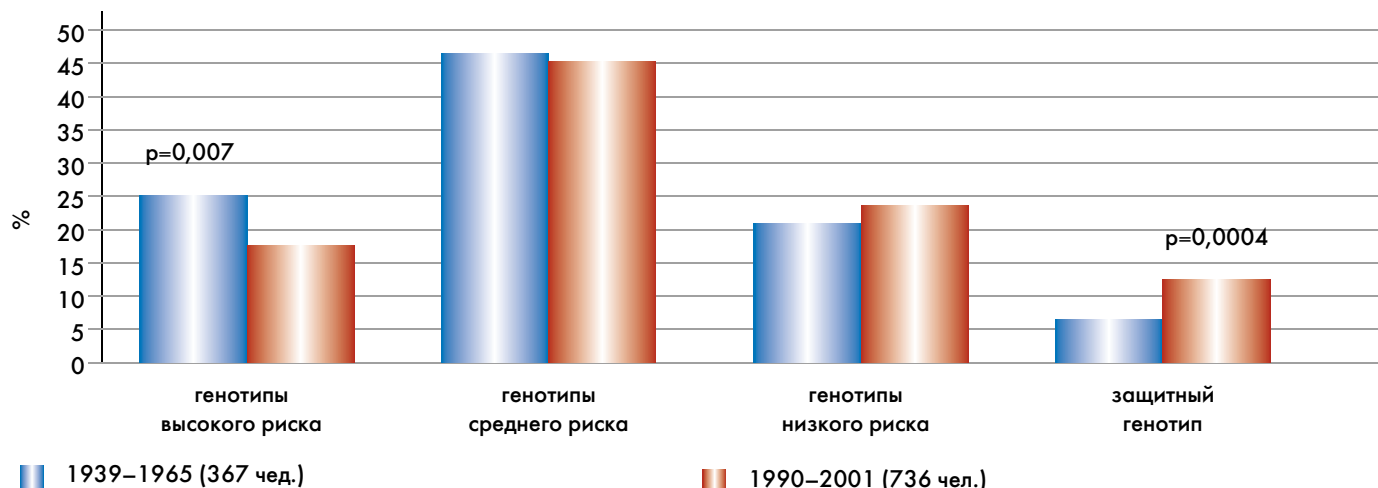


Рис. 7. Распределение HLA DR-DQ генотипов у пациентов с СД1.

избыточного веса, отмечаемого все чаще в последнее время, что может являться пусковым механизмом в развитии островковой аутоиммунитетности под влиянием факторов окружающей среды у пациентов с СД1 с низким генетическим риском. «Стабильность» генотипа высокого риска (*DQ2/DQ8*) в течение многих лет предполагает, что он устойчив к влиянию окружающей среды и формирует аутоиммунный ответ в развитии СД1.

Таким образом, развитие аутоиммунного СД можно представить в виде известной схемы (рис. 8) — чем меньше возраст пациента, тем большую роль играют предрасполагающие генотипы, множественные а/т, определяя более агрессивное течение заболевания и более низкий уровень инсулиновой секреции при манифестации [13].

Заключение

- 16-летний период проспективного наблюдения в ядерных семьях больных СД1 показал, что частота повторных случаев диабета составила 8,4%, что превышает рассчитанный эмпирически 20 лет назад риск для sibсов — 6,4%. Это может быть связано с увеличением заболеваемости СД1 в популяции, а также с разными методическими подходами (одномоментный скрининг и проспективное наблюдение).

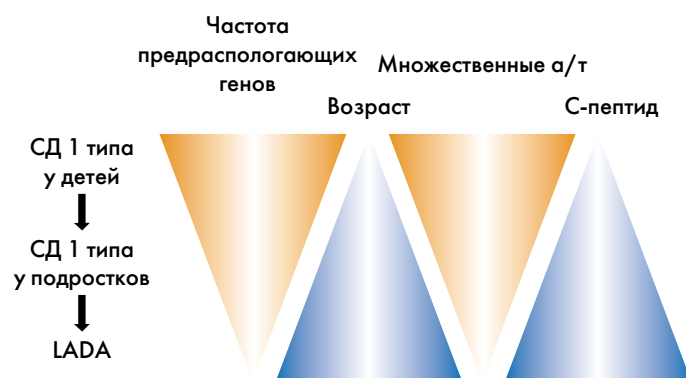


Рис. 8. Аутоиммунный СД.

- 90% заболевших sibсов являются носителями гаплотипов высокого риска (*DQ2* и/или *DQ8*) и иммунологических нарушений (персистенция положительных а/т), что подтверждает их высокую прогностическую значимость.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явного и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование исследования осуществлялось в рамках реализации НИР, утвержденной ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Список литературы

- Дедов ИИ. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. Сахарный диабет. 2013;(3):4–10. [Dedov II. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications. Diabetes mellitus. 2013;(3):4–10.] doi: 10.14341/2072-0351-811
- IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. Lancet. 2009;373(9680):2027–2033. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60568-7
- Dabelea D. The accelerating epidemic of childhood diabetes. Lancet. 2009;373(9680):1999–2000. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60874-6
- Atkinson MA. The Pathogenesis and Natural History of Type 1 Diabetes. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2(11):1–19. doi: 10.1101/cshperspect.a007641

6. Кураева ТЛ, Титович ЕВ, Прокофьев СА, Петеркова ВА. Генетические и иммунологические технологии определения риска развития сахарного диабета 1 типа. Перспективы предупреждения болезни. Пособие для врачей. Под редакцией академика РАН и РАМН И.И.Дедова. Москва 2011. 24 с. [Kuraeva TL, Titovich EV, Prokof'ev SA, Peterkova VA. Geneticheskie i immunologicheskie tekhnologii opredeleniya riska razvitiya sakharnogo diabeta 1 tipa. Perspektivy preduprezhdeniya bolezni [Handbook for doctors]. Edited by I.I. Dedov. Moscow; 2011. 24 p.]
7. Chern MM, Anderson VE, Barbosa J. Empirical risk for insulin-dependent diabetes (IDD) in sibs. Further definition of genetic heterogeneity. *Diabetes*. 1982;31(12):1115–1118.
8. Дедов ИИ, Кураева ТЛ, Титович ЕВ. Медико-генетическое консультирование и профилактика сахарного диабета 1 типа. Глава в книге: Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под редакцией Дедова ИИ, Шестаковой МВ. Москва: Медицинское информационное агентство; 2011. С. 281–307. [Dedov II, Kuraeva TL, Titovich EV. Mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie i profilaktika sakharnogo diabeta 1 tipa. In: Dedov II, Shestakova MV, editors. Sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. P. 281–307.]
9. Fakhfakh R. Genetic Markers, Serological Auto Antibodies and Prediction of Type 1 Diabetes. In: Edited by Wagner D. Type 1 Diabetes – Pathogenesis, Genetics and Immunotherapy. InTech; 2011. doi: 10.5772/23889
10. Morran MP, Omenn GS, Pietropaolo M. Immunology and genetics of type 1 diabetes. *Mt Sinai J Med*. 2008;75(4):314–327. doi: 10.1002/msj.20052
11. Hermann R, Knip M, Veijola R, Simell O, Laine AP, Akerblom HK, 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(3):420–425. PMID: 12687342
12. Furlanos S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(4):321–325. doi: 10.1097/MED.0b013e3283073a5a
13. Leslie RD. Predicting adult-onset autoimmune diabetes: clarity from complexity. *Diabetes*. 2010;59(2):330–331. doi: 10.2337/db09-1620

Титович Елена Витальевна

к.м.н., в.н.с. отделения сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация
E mail: lenatitovich@mail.ru

Кураева Тамара Леонидовна

д.м.н., г.н.с., зав. детским отделением сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; проф. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Иванова Ольга Николаевна

к.м.н., в.н.с., зав. лабораторией генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Степанова Светлана Михайловна

н.с. лаборатории генетики и клинической иммунологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Петеркова Валентина Александровна

член-корр. РАН, директор Института детской эндокринологии ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; проф. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Дедов Иван Иванович

академик РАН, директор, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация