

**Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению
моногенных форм сахарного диабета у детей и подростков**

2013 г.

Оглавление

1. Методология.....	2
2. Определение, диагностические критерии и классификация сахарного диабета.....	5
3. Моногенные формы сахарного диабета.....	9
3.1. Неонатальный сахарный диабет.....	10
3.2 Сахарный диабет тип MODY.....	12
4. Генетические синдромы, ассоциированные с сахарным диабетом.....	19
5. Список литературы	23

1. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описание случаев, серий

	случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры публикуемых мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составила 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):

Сила	Описание
А	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, Или группа доказательств, включающие результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. Или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+

С	<p>Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов.</p> <p>Или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++</p>
Е	<p>Доказательства уровня 3 или 4.</p> <p>Или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+</p>

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Консультации и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе эндокринологов 20-22 мая 2013 г (г.Москва), на конференциях детских эндокринологов 22-23 июня 2013 г. (Архангельск) и 5-6 сентября 2013 г. (г.Сочи). Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте ЭНЦ, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе и конференциях, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций будет рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации будут повторно проанализированы членами рабочей группы, с целью оценить, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Сила рекомендаций (А-Е) приводится при изложении текста рекомендаций.

2. Определение, диагностические критерии и классификация сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) — этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции или действия инсулина или сочетанием этих нарушений. При СД отмечаются нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, которые обусловлены нарушением действия инсулина на ткани-мишени.

Подавляющее большинство - 90% всех случаев сахарного диабета в детском и подростковом возрасте приходится на сахарный диабет 1 типа.

Сахарный диабет не 1 типа – это нарушение углеводного обмена, развившееся вследствие несоответствующей потребностям организма секреции инсулина.

Неадекватная секреция инсулина может быть связана с инсулинорезистентностью, недостаточной секрецией инсулина, нарушением процесса секреции инсулина, врожденной несостоятельностью бета-клеток.

Диагностические критерии

Диагностические критерии сахарного диабета основываются на изменении показателей глюкозы в крови и наличии или отсутствия симптомов (Е).

Существует три способа лабораторной диагностики сахарного диабета (табл. 3).

- При сахарном диабете не 1 типа у детей характерные симптомы: полиурия, полидипсия, нарушение зрения, снижение массы тела в сочетании с глюкозурией и кетонурией отмечаются в 30% (С).

- Диагноз обычно быстро подтверждается при выявлении значимого повышения уровня гликемии. При этом в случае наличия кетоновых тел в крови и моче показана срочная терапия. Ожидание следующего дня для подтверждения гипергликемии может быть опасным и способствовать быстрому развитию кетоацидоза.

Таблица 3. Критерии диагностики сахарного диабета (ISPAD, 2009)

- Симптомы СД в сочетании со случайным выявлением концентрации глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л* в плазме крови.
Случайным считать выявление в любое время дня без учета времени, прошедшего после

последнего приема пищи
или
- Уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л**. Состояние натощак определяется как отсутствие приема пищи не менее 8 ч.
или
- Уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Для нагрузки используется эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде, или в дозе 1,75 г/кг массы тела до максимальной дозы 75 г.

*В капиллярной цельной крови $\geq 11,1$ ммоль/л, для венозной цельной крови — $\geq 10,0$ ммоль/л.

** $\geq 6,3$ как для венозной, так и для капиллярной цельной крови.

- ОГТТ не проводится в случаях, когда случайное исследование гликемии в течение дня или после еды подтверждает диагноз СД. (Е). В сомнительных случаях проводится длительное наблюдение с периодическим повторным тестированием.

- Больным, не имеющим симптомов СД, диагноз можно поставить только на основании дважды достоверно установленной гипергликемии.

Диагностические критерии исследования уровня глюкозы в плазме натощак (ГПН):

✓ ГПН $< 5,6$ ммоль/л — нормальный уровень;

✓ ГПН $5,6-6,9$ ммоль/л — нарушенная гликемия натощак (НГН);

✓ ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л — предполагаемый диагноз СД, который должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше критериями.

Диагностические критерии результатов ОГТТ — по уровню глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки (ГП 2 ч):

✓ ГП 2 ч $< 7,8$ ммоль/л — нормальная толерантность к глюкозе;

✓ ГП 2 ч $7,8-11,0$ ммоль/л — нарушение толерантности к глюкозе (НТГ);

✓ ГП 2 ч $\geq 11,1$ ммоль/л — предполагаемый диагноз СД, который должен быть подтвержден в соответствии с описанными выше критериями.

НТГ и НГН рассматривают как промежуточные стадии нарушений углеводного обмена между нормальным его состоянием и сахарным диабетом с развитием любой формы СД (Е).

Классификация сахарного диабета (табл.4).

Таблица 4. Этиологическая классификация нарушений углеводного обмена (ISPAD, 2009)

I. Сахарный диабет 1 типа (СД1) может манифестировать в любом возрасте, но наиболее часто — в детском и юношеском.

А. Аутоиммунный сахарный диабет характеризуется деструкцией β -клеток, наличием аутоантител, абсолютной инсулиновой недостаточностью, полной инсулинозависимостью, тяжелым течением с тенденцией к кетоацидозу, ассоциацией с генами главного комплекса гистосовместимости — HLA

В. Идиопатический сахарный диабет также протекает с деструкцией β -клеток и склонностью к кетоацидозу, но

без признаков аутоиммунного процесса (специфических аутоантител и ассоциации с HLA-системой). Эта форма заболевания характерна для пациентов африканского и азиатского происхождения

II. Сахарный диабет 2 типа (СД2) — наиболее распространенный среди взрослых тип СД, характеризуется относительной инсулиновой недостаточностью с нарушениями как секреции, так и действия инсулина: от преобладающей инсулинорезистентности с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественного секреторного дефекта в сочетании или без сочетания с инсулинорезистентностью

III. Другие специфические типы сахарного диабета. В этот раздел включают ряд нозологически самостоятельных форм диабета (в основном это наследственные синдромы с моногенным типом наследования), объединенных в отдельные подтипы.

A. Генетические дефекты функции β -клеток:

1. Хромосома 12, *HNF-1 α* (MODY3)
2. Хромосома 7, глюкокиназа (MODY2)
3. Хромосома 20, *HNF-4 α* (MODY1)
4. Хромосома 13, инсулиновый промоторный фактор — *IPF-1* (MODY4)
5. Хромосома 17, *HNF-1 β* (MODY5)
6. Хромосома 2, *NeuroD1* (MODY6)
7. Митохондриальная ДНК-мутация
8. Хромосома 6, *KCNJ11* (Kir6.2), *ABCC8* (Sur 1).
9. Некоторые другие, причина которых — моногенные дефекты синтеза инсулина.

B. Генетические дефекты действия инсулина:

1. Резистентность к инсулину типа А
 2. Лепречаунизм (синдром Донохью)
 3. Синдром Рабсона–Менделхолла,
 4. Липоатрофический диабет
 5. Некоторые другие формы диабета, возникающие вследствие мутации гена рецептора инсулина.
- Клинически — нарушения углеводного обмена от умеренной гипергликемии и гиперинсулинемии до явного сахарного диабета. Синдром Донохью и синдром Рэбсона–Менделхолла манифестируют в детском возрасте и проявляются резко выраженной резистентностью к инсулину.

C. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы

1. Панкреатит
2. Травма, панкреатэктомия
3. Новообразования поджелудочной железы
4. Кистозный фиброз (муковисцедоз)
5. Гемохроматоз
6. Фибро-калькулезная панкреатопатия
7. Некоторые другие нозологически различные заболевания, при которых наряду со значительными нарушениями экзокринной функции поджелудочной железы наблюдается и недостаточность секреторной функции островковых клеток.

D. Эндокринопатии

1. Акромегалия
2. Синдром Кушинга
3. Глюкагонома
4. Феохромоцитомы
5. Гипертиреоз
6. Соматостатинома
7. Альдостерома
8. Некоторые другие вследствие контринсулярного действия выделяемых в избыточном количестве гормонов могут приводить к истощению функциональных компенсаторных резервов β -клеток поджелудочной железы.

E. Диабет, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами

1. Вакор
2. Пентамидин
3. Никотиновая кислота
4. Глюкокортикоиды
5. Тиреоидные гормоны
6. Диазоксид
7. β -адренергические агонисты
8. Тиазиды
9. Дилантин
10. α -интерферон
11. Другие препараты. Механизмы их действия различны: ухудшение действия инсулина на периферии, усиление имеющейся инсулинорезистентности. В детском возрасте наибольшее значение имеет применение α -интерферона, под влиянием которого может развиваться аутоиммунный диабет с выраженной

абсолютной недостаточностью инсулина.

Ф. Инфекции

1. Врожденная краснуха
2. Цитомегаловирус
3. Другие. Под действием β -токсических вирусных инфекций происходит деструкция β -клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Непосредственное поражение вирусом островкового аппарата встречается редко.

Г. Редкие формы сахарного диабета

1. Синдром ригидного человека («Stiff-man» syndrome) — аутоиммунное заболевание ЦНС, характеризующееся ригидностью аксиальных мышц с болезненным их спазмом, при котором выявляются антитела к глутаматдекарбоксилазе и почти в 50% случаев развивается сахарный диабет)
2. Синдром полиэндокринной аутоиммунной недостаточности I и II (APS I и II) типов
3. Другие заболевания с образованием аутоантител к рецепторам инсулина — системная красная волчанка, пигментно-сосочковая дистрофия кожи (*acanthosis nigricans*). При этом может наблюдаться выраженная резистентность к инсулину.

Н. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом

Сахарный диабет может быть компонентом многих генетических синдромов:

1. Синдром Вольфрама
2. Синдром Дауна
3. Синдром Шерешевского–Тернера
4. Синдром Клайн-Фельтера
5. Синдром Лоуренса–Муна–Бидля
6. Синдром Прадер–Вили
7. Атаксия Фридрайха
8. Хорея Хантингтона
9. Порфирия
10. Миотоническая дистрофия и пр.

В детском возрасте наиболее часто встречается синдром Вольфрама (DIDMOAD).

IV. Гестационный сахарный диабет — любые состояния с нарушением углеводного обмена (в том числе нарушенная толерантность к глюкозе), диагностированные при беременности. Выделение гестационного СД в отдельный тип обусловлено повышенным риском перинатальной смертности и врожденных уродств при нарушениях углеводного обмена у беременных.

Классификация СД не 1 типа по Международной классификация болезней (МКБ-10).

В международной классификации болезней (МКБ-10) сахарный диабет неинсулинзависимый представлен в рубриках E11-E14.

E11 Инсулинонезависимый сахарный диабет

E11.0 Инсулинонезависимый сахарный диабет с комой

E11.1 Инсулинонезависимый сахарный диабет с кетоацидозом

E11.2 Инсулинонезависимый сахарный диабет с поражением почек

E11.3 Инсулинонезависимый сахарный диабет с поражением глаз

E11.4 Инсулинонезависимый сахарный диабет с неврологическими осложнениями

E11.5 Инсулинонезависимый сахарный диабет с нарушениями периферического кровообращения

E11.6 Инсулинонезависимый сахарный диабет с другими уточненными осложнениями

E11.7 Инсулинонезависимый сахарный диабет с множественными осложнениями

E11.8 Инсулинонезависимый сахарный диабет с неуточненными осложнениями

E11.9 Инсулинонезависимый сахарный диабет без осложнений

E12 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания.

E12.0 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с комой

E12.1 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с кетоацидозом

E12.2 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с поражением почек

- E12.3 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с поражением глаз
- E12.4 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с неврологическими осложнениями
- E12.5 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с нарушениями периферического кровообращения
- E12.6 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с другими уточненными осложнениями
- E12.7 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с множественными осложнениями
- E12.8 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, с неуточненными осложнениями
- E12.9 Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания, без осложнений

E13 Другие уточненные формы сахарного диабета

- E13.0 Другие уточненные формы сахарного диабета с комой
- E13.1 Другие уточненные формы сахарного диабета с кетоацидозом
- E13.2 Другие уточненные формы сахарного диабета с поражением почек
- E13.3 Другие уточненные формы сахарного диабета с поражением глаз
- E13.4 Другие уточненные формы сахарного диабета с неврологическими нарушениями
- E13.5 Другие уточненные формы сахарного диабета с нарушениями периферического кровообращения
- E13.6 Другие уточненные формы сахарного диабета с другими уточненными осложнениями
- E13.7 Другие уточненные формы сахарного диабета с множественными осложнениями
- E13.8 Другие уточненные формы сахарного диабета с неуточненными осложнениями
- E13.9 Другие уточненные формы сахарного диабета без осложнений

E14 Сахарный диабет неуточненный

- E14.0 Сахарный диабет неуточненный с комой
- E14.1 Сахарный диабет неуточненный с кетоацидозом
- E14.2 Сахарный диабет неуточненный с поражением почек
- E14.3 Сахарный диабет неуточненный с поражением глаз
- E14.4 Сахарный диабет неуточненный с неврологическими осложнениями
- E14.5 Сахарный диабет неуточненный с нарушениями периферического кровообращения
- E14.6 Сахарный диабет неуточненный с другими уточненными осложнениями
- E14.7 Сахарный диабет неуточненный с множественными осложнениями
- E14.8 Сахарный диабет неуточненный с неуточненными осложнениями
- E14.9 Сахарный диабет неуточненный без осложнений

3. Моногенные формы сахарного диабета

Причиной развития моногенного сахарного диабета является наследование одной или двух мутации в гене. Заболевания передаются аутосомно-доминантным или рецессивным путем, а также могут возникнуть вследствие спонтанно возникшей мутации.

Заподозрить моногенную форму СД следует, если (рис.1):

- СД у новорожденных или до 6 мес. (В), при СД1 в менее 1% случаев;

- Отягощенный наследственный анамнез (болен один из родителей), при СД1 в 2-4%(С)
- Умеренная гипергликемия натощак (5,5-8,5 ммоль/л), особенно при семейной форме СД
- Низкая потребность в инсулине вне ремиссии, т.е. через 3 года после диагностики заболевания; возможность обходиться без инсулина
- Секреция С-пептида вне периода ремиссии более 200 нмоль/л (Е)
- Отсутствие аутоантител ICA, GADa, IA2, IAA, особенно в момент установления диагноза (Е)
- Отсутствует ожирение (Е), при СД2 в 20%
- Наличие экстрапанкреатических заболеваний

3.1 Неонатальный сахарный диабет

Неонатальный СД, как правило, является инсулинозависимым и диагностируется в первые три месяца жизни (В). Это редкое состояние (1 на 400 000 рождений) может ассоциироваться с внутриутробной задержкой роста плода (С).

Транзиторный неонатальный сахарный диабет вследствие аномалий импринтинга 6q24

Этиология

Аномалии импринтинга в локусе 6q24, затрагивающие гены ZAC и HYAMI, являются наиболее распространенной причиной неонатального сахарного диабета и приводят к ТНСД (В). Наиболее распространенными аномалиями 6q24 являются унаследованные дупликации по линии отца или партеногенетическая дисомия по линии отца, хотя более часто идентифицируются аномалии метилирования (Е).

Также мутации SUR1 являются причиной 12% случаев неонатального сахарного диабета и часто приводят к развитию транзиторного сахарного диабета.

Диагностика:

- СД обычно ставится в течение первой недели и проходит примерно через 12 недель (В), гипергликемия до 57 ммоль/л при диагностике
- в 50% случаев сахарный диабет проявится снова в течение 10-14 лет (В),
- макроглоссия в 23% случаев (В).

Лечение : инсулинотерапия в интенсифицированном режиме при установлении диагноза

Тактика ведения пациентов:

Динамическое наблюдением вследствие повышенной опасности рецидива сахарного диабета. При рецидиве у пациентов нет зависимости от инсулина, и их можно лечить при

помощи диеты, хотя впоследствии им часто требуется инсулин (Е). Реакция на пероральные сахароснижающие препараты, такие как препараты сульфонилмочевины или метформин, остается неясной.

Перманентный неонатальный сахарный диабет, транзиторный неонатальный сахарный диабет и сахарный диабет с диагнозом, поставленным в течение первых 6 месяцев жизни вследствие нарушений АТФ-чувствительного калиевого канала
Стимулированная глюкозой секреция инсулина требует закрытия АТФ-чувствительных калиевых каналов бета-клеток. Этот канал состоит из четырех подгрупп калиевых каналов (Kir6.2) и четырех подгрупп рецепторов, чувствительных к препаратам сульфонилмочевины. Активирующие мутации генов, кодирующих данные подгруппы, держат каналы открытыми, предотвращая секрецию инсулина и приводят к развитию неонатального сахарного диабета. Мутации Kir6.2 являются вторыми по распространенности мутациями среди пациентов с диагнозом сахарного диабета, поставленным в течение первых 6 месяцев жизни (В). Постоянные формы ассоциировались с аплазией поджелудочной железы, активирующими мутациями KCNJ11, гена, кодирующего АТФ-чувствительную субъединицу Kir6.2 калиевого канала (7p15), мутациями инсулинового промоторного фактора1 (хромосома 7) с аплазией поджелудочной железы, гомозиготными мутациями гена глюкокиназы (хромосома 7) (С), мутациями FOXP3 гена (Т-клеточного регуляторного гена) как составляющей части IPEX синдрома **IPEX-синдром** (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) – **синдром** дисрегуляции иммунитета, полиэндокринопатии, энтеропатии, сцепленный с X-хромосомой (С)

Клиническая картина:

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. Большинство пациентов имеет изолированный сахарный диабет, хотя у 20% наблюдаются неврологические нарушения. Несмотря на гетерозиготную форму мутации, у большинства пациентов нет семейной истории, так как в 90% случаев заболевание обусловлено спонтанными мутациями.

Наиболее тяжелым является синдромом задержки развития, эпилепсии и неонатального сахарного диабета (developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes (DEND) syndrome) (С), чаще встречается промежуточный синдром i-DEND, при котором пациенты страдают менее тяжелой формой задержки развития и у них нет эпилепсии.

ПНСД – требует постоянного лечения с момента установления диагноза.

Лечение:

- инсулинотерапия в интенсифицированном режиме;
- при наличии у пациента определенных мутации в гене KCNJ11 возможно лечение препаратами сульфонилмочевины; дозирование - первоначально 0,5

мг/кг/глибенкламида/день и до 1 мг/кг/день (С). С течением времени доза для поддержания удовлетворительного гликемического контроля значительно снижается (Е).

Динамическое наблюдение:

1. Осмотр врачом – эндокринологом 1 раз в месяц
2. Определение гликированного гемоглобина 1 раз в 3 месяца,
3. мониторинг гликемии регулярный - определение уровней гликемии натощак и постпрандиально (Е). При острых заболеваниях или когда появляются симптомы гипер- и гипогликемии, пациентам показано более частое тестирование (Е). Пациентам на инсулинотерапии или на терапии препаратами сульфонилмочевины необходим мониторинг по поводу асимптоматической гипогликемии (Е).
4. Общий анализ крови 1 раз в 6 месяцев
5. Общий анализ мочи 1 раз в 6 месяцев
6. Биохимический анализ крови 1 раз в год (АлТ, АсТ, общ. холестерин, ЛПНП, ТГ)
7. Определение МАУ ежегодно в 3 –х порциях
8. УЗИ брюшной полости 1 раз в год
9. Консультация офтальмолога, невролога 1 раз в год
10. Госпитализация 1 раз в год или внеплановая госпитализация при декомпенсации заболевания

Наблюдение за пациентом в стадии ремиссии:

1. Осмотр врачом – эндокринологом 1 раз в 3 месяца
2. Определение гликированного гемоглобина 1 раз в 6 месяцев
3. Определение гликемии 1 раз в месяц или сразу при изменении самочувствия (появлении полиурии, полидипсии, похудании, ОРВИ и т.д.)

3.2 Сахарный диабет тип MODY

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОНЯТИЯ

Диабет MODY – акроним названия Maturity-Onset Diabetes of the Young (диабет взрослого типа у молодых), термин, впервые введенный Tattersall. MODY представляет гетерогенную группу заболеваний, вызванных мутациями в различных генах. Нарушение углеводного обмена, как правило, обусловлено дисфункцией β клеток, начинается в молодом возрасте (до 25 лет) и передается аутосомно-доминантным путем (С).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Клиническая гетерогенность MODY обусловлена мутациями в разных генах. Первый ген MODY (мутация гена глюкокиназы) был идентифицирован в 1992. К настоящему времени известно более 15 генов, мутации в которых приводят к MODY диабету.

Табл. 4 **Варианты MODY** (Адаптированная Weedon et al, 2007)

Тип	Ген	Белок	Функция
MODY1	<i>HNF4α</i>	Гепатоцитарный ядерный фактор 4α	<u>β-клетка</u> : регуляция гена <i>INS</i> , транспорта и метаболизма глюкозы. <u>Печень</u> : синтез ЛП.
MODY2	<i>GCK</i>	Глюкокиназа	<u>β-клетка</u> : фосфорилирование глюкозы. <u>Печень</u> : синтез гликогена.
MODY3	<i>HNF1α (TCF1)</i>	Гепатоцитарный ядерный фактор 1α	<u>β-клетка</u> : регуляция гена <i>INS</i> , транспорта и метаболизма глюкозы. <u>Печень</u> : синтез ЛП.
MODY4	<i>IPF-1 (PDX1)</i>	Фактор инсулинового промотера 1	Регуляция гена <i>INS</i> , эмбриогенез подж. ж-зы, регуляция глюкокиназы
MODY5	<i>HNF1β (TCF2)</i>	Гепатоцитарный ядерный фактор 1β	<u>β-клетка</u> : регуляция гена <i>INS</i> , транспорта и метаболизма глюкозы. <u>Печень</u> : синтез ЛП.
MODY6	<i>NEUROD1</i>	Фактор нейрогенной дифференцировки 1	Регуляция гена <i>INS</i> , эмбриогенез подж. ж-зы.
MODY7	<i>KLF11</i>	«Крюппель»-подобный фактор 11	Регуляция гена <i>INS</i> .
MODY8	<i>CEL</i>	Карбоксилэстер-гидролаза	Компонент панкреатического секрета

В большинстве случаев встречается MODY 2 и 3, вклад остальных известных генов менее 10%, у 15% пациентов мутации не идентифицированы и они названы MODY-X.

Эпидемиология и дифференциальная диагностика сахарного диабета тип MODY

В настоящее время считается, что около 10% всего СД в детском и подростковом возрасте составляет СД не 1 типа. На первом месте в структуре СД не 1 типа вышел СД 2 типа, а затем сахарный диабет тип MODY.

Дифференциальный диагноз MODY и СД 1 типа

- Доминантный тип наследования
- Отсутствие ассоциации с HLA
- Отсутствие антител, ассоциированных с дебютом СД I типа
- Отсутствие кетоза
- Низкая потребность в инсулине или возможность обходиться без инсулина

Табл. 5. Дифференциальный диагноз MODY и СД 2 типа, Адаптированная Weedon et al.

Параметр	MODY	СД II типа
Тип наследования	Моногенный аутосомно-доминантный	Полигенный
Возраст начала	Как правило до 25 лет	40-60 лет, редко у подростков (при ожирении)
Родословная	Как правило больные в нескольких поколениях	Редко больные в нескольких поколениях
Пенетрантность	80-95%	Вариабельная (по-видимому, 10-40%)
Ожирение	Нехарактерно	Типично
Метаболический синдром	Нехарактерен	Типичен

Сахарный диабет, тип MODY 2

Гетерозиготные инактивирующие мутации в гене GSK (MODY 2) приводят к нарушению чувствительности β - 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.

Клиническая картина

- умеренная -гипергликемия натощак (5.5-8 ммоль/л), обычно не прогрессирует десятилетия;
- симптомы заболевания обычно отсутствуют (С),
- диагноз может быть установлен в любом возрасте, чаще при проведении рутинного обследования по поводу другого заболевания
- на ОГТТ (перорального глюкозотолерантного теста) - повышение гликемии по сравнению с базальным уровнем обычно не превышает 3.5 ммоль/л.
- Гликированный гемоглобин - около или слегка выше верхнего предела нормальных значений;
- отягощенная наследственность – родители известны нарушения углеводного обмена (СД2, НТГ, НГН) или требуется определение уровня глюкозы натощак у родителей без очевидных признаков заболевания, что является важным при рассмотрении диагноза мутации глюкокиназы (Е)
- осложнения микро- и макрососудистые редки (С)

ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА САХАРНЫЙ ДИАБЕТ тип MODY2

1. Гликемия натощак и гликемический профиль
2. ОГТТ
3. Определение гликированного гемоглобина
4. Определение специфических аутоантител (GADa, IA2, ICA, IAA)
5. Биохимический анализ крови (АлТ, АсТ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, общ холестерин, мочевины, креатинин, мочевая кислота, С-реактивный белок)
6. Тщательный сбор анамнеза - составление генеалогического древа, при необходимости - обследование родителей на нарушения углеводного обмена
7. Молекулярно-генетическое исследование
8. Электрокардиография
9. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
10. Ультразвуковое исследование органов малого таза (по показаниям)

Консультации других специалистов (при наличии показаний)

1. Окулист
2. Невролог
3. Гинеколог
4. Генетик

По результатам обследования диагноз сахарный диабет тип MODY2 устанавливается на основании следующих критериев:

1. Выявление нарушения углеводного обмена (СД, НТГ, НГН)
2. Показатель гликированного гемоглобина более или равен 6,0%
3. Отсутствие кетоацидоза как в период выявления/манифестации так и в течение заболевания
4. Наличие родственников 1-й и/или 2-й степени родства с нарушением углеводного обмена (СД, НТГ, НГН)
5. Сохранная секреция инсулина и с-пептида более чем, через 3 года от установления диагноза.
6. Отсутствие аутоиммунного процесса (титры аутоантител в пределах референсных значений или небольшое повышение титра одного из видов аутоантител)
7. Нет ассоциации с системой HLA
8. Окончательный диагноз устанавливается при наличии патогенных мутаций в гене глюкокиназы

Лечение:

- диета с ограничением легкоусвояемых углеводов (С)

- достаточные физические нагрузки (Е)
- при недостаточной компенсации (гликированный гемоглобин более 7,0%) возможно назначении инсулинотерапии < 0.5 ед/кг/сут. У пациентов отмечается низкая чувствительность к инсулину (Е).

Ведение пациента в амбулаторно-поликлинических условиях

Ведение пациента с подтвержденным диагнозом СД тип MODY

1. Осмотр врачом – эндокринологом 1 раз в 6 месяцев
2. Определение гликированного гемоглобина 1 раз в 6 месяцев
3. Общий анализ крови 1 раз в год
4. Общий анализ мочи 1 раз в год
5. Биохимический анализ крови 1 раз в год
6. Госпитализация 1 раз в год
7. Внеплановая госпитализация при нарастании гликированного гемоглобина более 7,0% и/или стабильном повышении гликемии более 7,5 ммоль/л натощак и более 11,1 ммоль/л в течении дня и/или появлении симптомов сахарного диабета (полиурия, полидипсия, кетонурия).

Сахарный диабет, тип MODY 3

Этиология.

Гетерозиготные мутацией в гене HNF-1 α приводят к развитию СД тип MODY 3

Клиническая картина

- Мягкая бессимптомная манифестация, начальным нарушением является появление постпрандиальной гипергликемии в результате недостаточного повышения инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой (Е)
- Диагноз чаще устанавливается в подростковом возрасте, однако, если ребенок рожден матерью с сахарным диабетом, диабет у него может быть диагностирован в значительно более раннем возрасте, гестационный СД (С)
- Тошачковая гипергликемия (НГН) и постпрандиальная гликемия (до 12,0-14,0 ммоль/л)
- ОГТТ на ранних стадиях - повышение глюкозы через два часа более чем на 6 ммоль/л, даже при нормальном уровне глюкозы натощак (В)
- глюкозурия при относительно нормальных уровнях глюкозы в плазме крови, так как у пациентов низкий почечный пороговый уровень (В)

- наследственная предрасположенность к сахарному диабету (в наследственности - СД 2 типа, СД 1 типа, установленный на 20, 30 или 40 годах жизни, также заболевание у дедушек или бабушек после 45 лет жизни) (С)
- Выраженная чувствительность к препаратам сульфонилмочевины, приводящая к гипогликемии (С)
- СД длительно без инсулиновой зависимости, т. е. без кетоацидоза в отсутствии инсулина (Е), хороший гликемический контроль при небольшой дозе инсулина или только на диете
- определяемый уровень С-пептида на инсулинотерапии при глюкозе > 8 ммоль/л более чем, через 3 года после установления диагноза (Е)
- Постепенное прогрессирующее течение – требуется назначение инсулинотерапии после 45-50 лет и возможно развитие осложнений как и при СД I типа (Е)
- Некоторым из этих пациентов в конечном счете потребуются лечения инсулином, поскольку панкреатическая недостаточность прогрессирует. Причины этого прогрессирующего ухудшения функции β -клеток еще не поняты.

ПЛАН ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТА С ПОДОЗРЕНИЕМ НА САХАРНЫЙ ДИАБЕТ тип MODY3

1. Гликемия натощак и гликемический профиль
2. ОГТТ
3. Определение гликированного гемоглобина
4. Определение специфических аутоантител (GADa, IA2, ICA, IAA)
5. Биохимический анализ крови (АлТ, АсТ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, общ холестерин, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, С-реактивный белок)
6. Тщательный сбор анамнеза - составление генеалогического древа, при необходимости - обследование родителей на нарушения углеводного обмена
7. Молекулярно-генетическое исследование
8. Электрокардиография
9. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости
10. Ультразвуковое исследование органов малого таза (по показаниям)

По результатам обследования диагноз сахарный диабет тип MODY3 устанавливается на основании следующих критериев:

1. Выявление нарушения углеводного обмена (СД, НТГ, НГН)
2. Показатель гликированного гемоглобина более или равен 6,0%
3. Отсутствие кетоацидоза как в период выявления/манифестации так и в течение заболевания
4. Наличие родственников 1-й и/или 2-й степени родства с нарушением углеводного обмена (СД, НТГ, НГН)

5. Сохранная секреция инсулина и с-пептида более чем, через 3 года от установления диагноза.
6. Отсутствие аутоиммунного процесса (титры аутоантител в пределах референсных значений или небольшое повышение титра одного из видов аутоантител)
7. Нет ассоциации с системой HLA
8. Окончательный диагноз устанавливается при наличии патогенных мутаций в гене HNF1A

Консультации других специалистов (при наличии показаний)

1. Окулист
2. Невролог
3. Гинеколог
4. Генетик

Ведение пациента в амбулаторно-поликлинических условиях

Ведение пациента с подтвержденным диагнозом СД тип MODY3

1. Осмотр врачом – эндокринологом 1 раз в 3 месяца, если пациент получает лекарственную терапию – частота осмотра 1 раз в месяц
2. Определение гликированного гемоглобина 1 раз в 3 месяца
3. Общий анализ крови 1 раз в год
4. Общий анализ мочи 1 раз в год
5. Биохимический анализ крови 1 раз в год
6. Госпитализация 1 раз в год
7. Внеплановая госпитализация при нарастании гликированного гемоглобина более 7,0% и/или стабильном повышении гликемии более 7,5 ммоль/л натощак и более 11,1 ммоль/л в течении дня и/или появлении симптомов сахарного диабета (полиурия, полидипсия, кетонурия)

Лечение:

- диета с ограничением легкоусвояемых углеводов (С)
- достаточные физические нагрузки (Е)
- при недостаточной компенсации (гликированный гемоглобин более 7,0%) возможно назначении препаратов сульфонилмочевины (доза подбирается индивидуально – первоначальная доза глибенкламида может быть 0,25 мг x 2 раза в сутки) или инсулинотерапии < 0.5 ед/кг/сут. (Е).

Другие виды сахарного диабета тип MODY

MODY 1 (мутация HNF-4a) 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.

Пациенты с HNF-1 β мутациями (MODY 5) имеют сопутствующий поликистоз почек, который может проявляться клинически от небольших почечных нарушений до тяжелой урогенитальной патологии, 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 β -клеток. Ухудшение функции β -клеток прогрессирует быстрее, чем при диабете, вызванном HNF-1 α мутациями, может встречаться диабетический кетоацидоз, и пациенты не чувствительны к сульфонилмочевинным препаратам. Многие пациенты в конечном счете нуждаются в лечении инсулином.

MODY 4 (мутация IPF-1) – наименее изученная форма вследствие ее редкости, манифестирует обычно в более позднем возрасте – от 17 до 60 лет и старше. При гомозиготных мутациях IPF-1 наблюдается врожденная форма диабета с агенезией поджелудочной железы и резко выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции.

4. Генетические синдромы, ассоциированные с сахарным диабетом

4.1 Синдром Вольфрама (DIDMOAD-синдром)

Среди синдромов, ассоциированных с сахарным диабетом, наиболее часто встречается синдром Вольфрама. Это тяжелое дегенеративное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования и прогрессирующим течением, которое включает в себя 4 основных составляющих: сахарный диабет (СД), несахарный диабет (НД), атрофию зрительных нервов (АЗН) и сенсоневральную тугоухость (СНТ). Мутация в гене Вольфрамина (*WFS1*) лежит в основе заболевания.

Клиническая картина:

Клиническая картина этого синдрома может быть довольно вариабельна, существует понятие «неполная форма» DIDMOAD-синдрома, характеризующаяся только сахарным диабетом и атрофией зрительных нервов, и полная форма, включающая в себя все 4 составляющие синдрома. Необходимым и достаточным клиническим критерием для постановки диагноза DIDMOAD-синдрома является сочетание сахарного диабета и атрофии зрительного нерва, развившиеся до 16-летнего возраста.

Особенности сахарного диабета при синдроме Вольфрама:

- Развивается вследствие апоптоза в β -клетках
- - Всегда инсулинозависимый

- - Имеет более легкое течение с мягким началом, хорошей компенсацией и небольшой потребностью в инсулине
- - Неаутоиммунный
- - Сосудистые осложнения редки

Лечение сахарного диабета - инсулинотерапия в интенсифицированном режиме.

Часто встречаемый компонент синдрома –поражение мочевыделительной системы (атония мочевыделительной системы (МВС). Развивается, как правило, в более поздние сроки от начала заболевания (после 20-30 лет), и утяжеляет прогноз для жизни больного. К более редким проявлениям синдрома относятся неврологические проявления, такие как стволовая атаксия, миоклональные судороги, тяжелые апноэ центрального генеза и слабоумие.

Прогноз при DIDMOAD-синдроме неблагоприятный, из-за развития слепоты, тугоухости, тяжелых почечных и неврологических нарушений. Средняя продолжительность жизни составляет 30-40 лет.

Тактика ведения пациента с DIDMOAD–синдромом

Патология	Наблюдение специалиста	Цель
Сахарный диабет	эндокринолог 3р/год	Компенсация углеводного обмена, обучение в школе-самоконтроля, своевременная коррекция терапии, скрининг осложнений.
Несахарный диабет	эндокринолог 3 р/год	Ранняя диагностика НД и своевременная терапия препаратами антидиуретического гормона, регулярная коррекция тера
Атрофия зрительного нерва	офтальмолог 3 р/год	Ранняя диагностика АЗН, назначение поддерживающей нейропротектерной терапии. Наблюдение в отделении коррекционной педагогики, своевременное обучение по системе Брайля.
Сенсоневральная тугоухость	сурдолог (оториноларинголог) 2-3 р/год	Ранняя диагностика СНТ, назначение поддерживающей нейропротектерной терапии. Своевременное проведение аппаратного или оперативного слухопротезирования. Наблюдение в отделении коррекционной педагогики.
Поражение МВС (гидронефроз, атония мочевого пузыря)	уролог/нефролог 2-3 р/год	УЗИ органов МВС 2-3 р/год, по необходимости дополнительное урологическое обследование, своевременная катетеризация мочевого пузыря.
Поражение ЦНС (пирамидные нарушения)	невролог 2-3 р/год По показаниям нейропсихолог, психиатр	МРТ головного мозга, симптоматическое неврологическое лечение.

4.2 Чувствительная к тиамину мегалобластная анемия (синдром Роджера)

Чувствительная к тиамину мегалобластная анемия (TRMA) является редким рецессивным генетическим синдромом раннего начала мегалобластной анемии (с ответной реакцией на тиамин). Она ассоциируется с сахарным диабетом и нейросенсорной глухотой. В основе этого лежит мутация гена SLC19A2. Сахарный диабет, который по своей природе характеризуется недостаточностью инсулина, имеет у некоторых пациентов реакцию на тиамин, хотя в долгосрочной перспективе у всех пациентов вырабатывается потребность в инсулине (С). Глухота чувствительностью к тиамину не обладает.

4.3 Митохондриальный сахарный диабет

Передача по материнской линии мутированной или сокращенной митохондриальной ДНК (mtDNA) может приводить к унаследованному по материнской линии сахарному диабету, хотя обычно это проявляется не в детском возрасте.

Митохондриальный сахарный диабет часто ассоциируется с нейросенсорной глухотой и низким ростом. Данный сахарный диабет характеризуется прогрессирующей не аутоиммунной недостаточностью бета-клеток и в короткое время может прогрессировать до инсулинопотребного состояния.

4.4 Синдром Альстрема

Синдром Альстрема – это заболевание, передающееся аутосомно-рецессивным путем. В состав синдрома входят: дистрофия сетчатки, сенсневральная тугоухость, ранний дебют ожирения (до года), сахарный диабет, гиперлипидемия, кардиомиопатия, патология печени. Распространенность - меньше чем 1:100 000.

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. Высок риск развития острой кардиомиопатии с летальным исходом в любом возрасте. Ожирение также развивается в грудном возрасте, а сахарный диабет возникает у 70 % пациентов во втором или третьем десятилетии с выраженным гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью. Клинически определяется аcanthosis nigricans, артериальная гипертензия. Часто встречается печеночный стеатоз, гипогонадотропный гипогонадизм у пациентов мужского пола, гипотиреоз. Характерна макропротеинурия, развивающаяся во втором десятилетии жизни.

Лечение пациентов требует междисциплинарного подхода. Терапия сахарного диабета, характеризующегося инсулинорезистентностью, в начальном периоде возможна препаратами метформина, при отсутствии должной компенсации заболевания – инсулинотерапия.

4.5 Синдромы с инсулинорезистентностью: инсулинорезистентность типа А, лепречаунизм, синдром Рабсона-Мендельхалла и липодистрофия

Ключевыми особенностями всех синдромов с инсулинорезистентностью являются акантокератодермия (черный акантоз), избыток андрогенов и значительно повышенные концентрации инсулина в отсутствие ожирения. Чем тяжелее инсулинорезистентность и чем раньше ее начало, тем более вероятен сахарный диабет (С).

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 погибают обычно в первые 2 года жизни.

Пациенты с синдромом Рабсона-Менденхолла 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 мягкого гирсутизма до тяжелой вирилизации. Диабет или нарушенная толерантность к глюкозе является одним из наиболее поздних проявлений синдрома и может быть компенсирован метформином.

Тяжелая инсулинорезистентность с трудом поддается лечению; у большинства пациентов с таким сахарным диабетом плохой гликемический контроль и часто развиваются осложнения (С).

В число применяемых подходов входит применение препаратов, улучшающих чувствительность к инсулину, таких как метформин, но когда инсулинорезистентность имеет особенно тяжелую форму, степень их воздействия ограничена. Главным направлением лечения остается инсулинотерапия; обычно требуется использование инсулина (500 Ед) и инсулиновых помп (Е). В случае частичной липодистрофии положительный эффект может быть получен от терапии метформином, и на ранних стадиях можно обойтись без инсулина (С). При генерализованной липодистрофии может развиваться тяжелая декомпенсация диабета, поэтому попытки лечения бигуанидами могут предприниматься только в научно-исследовательских учреждениях

Список использованной литературы:

1. MUSSO C, COCHRAN E, MORAN SA, SKARULIS MC, ORAL EA, TAYLOR S, et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and RabsonAMendenhall syndromes): a 30Ayear prospective. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83(4): 209–22.
2. MOLLER AM, DALGAARD LT, POCIOT F, NERUP J, HANSEN T, PEDERSEN O. Mutations in the hepatocyte nuclear factorA1alpha gene in Caucasian families originally classified as having Type Idiabetes. *Diabetologia* 1998; 41: 1528–31.
3. LAMBERT AP, ELLARD S, ALLEN LI, GALLEN IW, GILLESPIE KM, BINGLEY PJ, et al. Identifying hepatic nuclear factor 1alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(2): 333–7.
4. AFUSCO D, STAZI MA, COTICHINI R, COTELLESA M, MARTINUCCI ME, MAZZELLA M, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia* 2002; 45(6): 798–804.
5. TILLIL H, KOBBERLING J. AgeAcorrected empirical genetic risk estimates for firstAdegree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36(1): 93–9.
6. HATHOUT EH, SHARKEY J, RACINE M, THOMAS W, NAHAB F, ELASHAHAWY M, et al. Diabetic autoimmu nity in infants and preAschoolers with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2000; 1(3): 131–4.
7. BORG H, MARCUS C, SJOBLAD S, FERNLUND P, SUNDKVIST G. Insulin autoantibodies are of less value compared with islet antibodies in the clinical diagnosis of autoimmune type 1 diabetes in children older than 3 yr of age. *Pediatr Diabetes* 2002; 3(3): 149–54.
8. SABBAH E, SAVOLA K, KULMALA P, VEIJOLA R, VAHASALO P, KARJALAINEN J, et al. DiabetesAassociated autoantibodies in relation to clinical charA acteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5): 1534–9.
9. GUNGOR N, HANNON T, LIBMAN I, BACHA F, ARSLANIAN S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52(6): 1579–609.
10. EHTISHAM S, BARRETT TG, SHAW NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children—an emerging problem. *Diabet Med* 2000; 17(12): 867–71.
11. EHTISHAM S, HATTERSLEY AT, DUNGER DB, BARRETT TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004; 89(6): 526–9.
12. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381–9.
13. SLINGERLAND AS, HATTERSLEY AT. Mutations in the Kir6.2 subunit of the KATP channel and permanent neonatal diabetes: new insights and new treatment. *Ann Med* 2005; 37(3): 186–95.
14. POLAK M, SHIELD J. Neonatal and veryAearlyAonset diabetes mellitus. *Semin Neonatol* 2004; 9(1): 59–65.
15. TEMPLE IK, GARDNER RJ, MACKAY DJ, BARBER JC, ROBINSON DO, SHIELD JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49(8): 1359–66.
16. GARDNER RJ, MACKAY DJ, MUNGALL AJ, POLY CHRONAKOS C, SIEBERT R, SHIELD JP, et al. An imprinted locus associated with transient neonatal dia betes mellitus. *Hum Mol Genet* 2000; 9(4): 589–96.
17. GLOYN AL, PEARSON ER, ANTCLIFF JF, PROKS P, BRU INING GJ, SLINGERLAND AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATPAsensitive potassiumAchannel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350(18): 1838–49.
18. HATTERSLEY AT, ASHCROFT FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005; 54(9): 2503–13.
19. NJOLSTAD P, SOVIK O, CUESTAAMUNOZ A, BJORKHAUG L, MASSA O, BARBETTI F, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *NEJM* 2001; 344: 1588–1592.

20. NJOLSTAD PR, SAGEN JV, BJORKHAUG L, ODILI S, SHEHADEH N, BAKRY D, et al. Permanent neonatal diabetes mellitus due to glucokinase deficiency: an inborn error of glucose-insulin signalling pathway. *Diabetes* 2003; 52(11): 2854–2860.
21. MACKAY DJ, COUPE AM, SHIELD JP, STORR JN, TEMPLE IK, ROBINSON DO. Relaxation of imprinted expression of ZAC and HYMAI in a patient with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Genet* 2002; 110(2): 139–44.
22. GLOYN AL, REIMANN F, GIRARD C, EDGHILL EL, PROKS P, PEARSON ER, et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet* 2005.
23. INAGAKI N, GONOI T, IV JPC. Reconstitution of IK ATP: an inward rectifier subunit plus the sulphonylurea receptor. *Science* 1995; 270: 1166–1170.
24. SAGEN JV, RAEDER H, HATHOUT E, SHEHADEH N, GUDMUNDSSON K, BAEVRE H, et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulphonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53(10): 2713–8.
25. CODNER E, FLANAGAN S, ELLARD S, GARCIA H, HATTERSLEY AT. High-dose Glibenclamide Can Replace Insulin Therapy Despite Transitory Diarrhea in Early-onset Diabetes Caused by a Novel R201L Kir6.2 Mutation. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 758–9.
26. MASSA O, IAFUSCO D, D'AMATO E, GLOYN AL, HATTERSLEY AT, PASQUINO B, et al. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005; 25(1): 22–7.
27. HATTERSLEY AT. Molecular genetics goes to the diabetes clinic. *Clin Med* 2005; 5(5): 476–81.
28. ZUNG A, GLASER B, NIMRI R, ZADIK Z. Glibenclamide Treatment in Permanent Neonatal Diabetes Mellitus due to an Activating Mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5504–7.
29. PEARSON ER, FLECHTNER I, NJOLSTAD PR, MALECKI MT, FLANAGAN SE, LARKIN B, ASHCROFT FM, KLIMES I, CODNER E, IOTOVA V, SLINGERLAND AS, SHIELD J, ROBERT JJ, HOLST JJ, CLARK PM, ELLARD S, SOVIK O, POLAK M, HATTERSLEY AT. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulphonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *New England Journal of Medicine* 2006; 355(5): 467–77.
30. PROKS P, ARNOLD AL, BRUINING J, GIRARD C, FLANAGAN SE, LARKIN B, COLCLOUGH K, HATTERSLEY AT, ASHCROFT FM, ELLARD S. A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Human Molecular Genetics* 2006; 15(11): 1793–800.
31. BABENKO AP, POLAK M, CAVE H, BUSIAH K, CZERNICHOW P, SCHARFMANN R, BRYAN J, AGUILAR BRYAN L, VAXILLAIRE M, FROGUEL P. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 2006; 355(5): 456–66.
32. IYER S, KORADA M, RAINBOW L, KIRK J, BROWN RM, SHAW N, et al. Wolcott-Rallison syndrome: a clinical and genetic study of three children, novel mutation in EIF2AK3 and a review of the literature. *Acta Paediatr* 2004; 93(9): 1195–201.
33. SENEV V, VATTEM KM, DELEPINE M, RAINBOW LA, HATON C, LECOQ A, et al. Wolcott-Rallison Syndrome: clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes* 2004; 53(7): 1876–83.
34. DELEPINE M, NICOLINO M, BARRETT T, GOLAMAULLY M, LATHROP GM, JULIER C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2A α is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000; 25(4): 406–9.
35. STOY J, EDGHILL EL, FLANAGAN SE, YE H, PAZ VP, PLUZHNIKOV A, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15040–4.
36. STRIDE A, HATTERSLEY AT. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann Med* 2002; 34(3): 207–16.
37. STRIDE A, VAXILLAIRE M, TUOMI T, BARBETTI F, NJOLSTAD PR, HANSEN T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45(3): 427–35.

38. PEARSON ER, LIDDELL WG, SHEPHERD M, CORRALL RJ, HATTERSLEY AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diab Med* 2000; 17: 543–5.
39. PEARSON ER, STARKEY BJ, POWELL RJ, GRIBBLE FM, CLARK PM, HATTERSLEY AT. Genetic aetiology of hyperglycaemia determines response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362(9392): 1275–1281.
40. BYRNE MM, STURIS J, MENZEL S, YAMAGATA K, FAJANS SS, DRONSFIELD MJ, et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene *MODY3* on Chromosome 12. *Diabetes* 1996; 45: 1503–1510.
41. ISOMAA B, HENRICSSON M, LEHTO M, FORSBLOM C, KARANKO S, SARELIN L, et al. Chronic diabetic complications in patients with *MODY3* diabetes. *Diabetologia* 1998; 41(4): 467–73.
42. PEARSON ER, STARKEY BJ, POWELL RJ, GRIBBLE FM, CLARK PM, HATTERSLEY AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362(9392): 1275–81.
43. SHEPHERD M, PEARSON ER, HOUGHTON J, SALT G, ELLARD S, HATTERSLEY AT. No deterioration in glycaemic control in HNF1A maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3191–2.
44. TUOMI T, HONKANEN EH, ISOMAA B, SARELIN L, GROOP LC. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 189–94.
45. PEARSON ER, PRUHOVA S, TACK CJ, JOHANSEN A, CASTLEDEN HA, LUMB PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of *MODY* caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia* 2005; 48(5): 878–85.
46. FAJANS SS, BROWN MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 1993; 16(9): 1254–61.
47. STOFFERS DA, FERRER J, CLARKE WL, HABENER JF. Early-onset type II diabetes mellitus (*MODY4*) linked to *IPF1*. *Nature Genetics* 1997; 17: 138–139.
48. MALECKI MT, JHALA US, ANTONELLIS A, FIELDS L, DORIA A, ORBAN T, et al. Mutations in *NEUROD1* are associated with the development of Type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics* 1999; 23(3): 323–328.
49. KRISTINSSON SY, THOROLFSDOTTIR ET, TALSETH B, STEINGRIMSSON E, THORSSON AV, HELGASON T, et al. *MODY* in Iceland is associated with mutations in *HNF 1alpha* and a novel mutation in *NeuroD1*. *Diabetologia* 2001; 44(11): 2098–103.
50. RAEDER H, JOHANSSON S, HOLM PI, HALDORSEN IS, MAS E, SBARRA V, et al. Mutations in the *CEL VNTR* cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006; 38(1): 54–62.
51. VELHO G, BLANCHE H, VAXILLAIRE M, BELLANNE CHANTELOT C, PARDINI VC, TIMSIT J, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 *MODYA2* families. *Diabetologia* 1997; 40: 217–224.
52. BARRETT TG, BUNDEY SE, MACLEOD AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (*DIDMOAD*) syndrome. *The Lancet* 1995; 346: 1458–1463.
53. STROM TM, HORTNAGEL K, HOFMANN S, GEKELER F, SCHARFE C, RABL W, 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(13): 2021–8.
54. INOUE H, TANIZAWA Y, WASSON J, BEHN P, KALIDAS K, BERNALAMIZRACHI E, et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (*Wolfram syndrome*). *Nat Genet* 1998; 20(2): 143–8.
55. HARDY C, KHANIM F, TORRES R, SCOTTABROWN M, SELLER A, POULTON J, et al. Clinical and Molecular Genetic Analysis of 19 Wolfram Syndrome Kindreds Demonstrating a Wide Spectrum of Mutations in *WFS1*. *Am.J.Hum.Genet.* 1999; 65: 1279–1290.
56. LABAY V, RAZ T, BARON D, MANDEL H, WILLIAMS H, BARRETT T, et al. Mutations in *SLC19A2* cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1999; 22(3): 300–4.

57. OZDEMIR MA, AKCAKUS M, KURTOGLU S, GUNES T, TORUN YA. TRMA syndrome (thiamineAresponsive megaloblastic anemia): a case report and review of the literature. *Pediatr Diabetes* 2002; 3(4): 205–9.
58. BINGHAM C, HATTERSLEY AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factorA1{beta}. *Nephrol Dial TransA plant* 2004; 19(11): 2703–2708.
59. BELLANNEACHANTELOT C, CLAUIN S, CHAUVEAU D, COLLIN P, DAUMONT M, DOUILLARD C, et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factorA1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturityAonset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 2005; 54(11): 3126–32.
60. PEARSON ER, BADMAN MK, LOCKWOOD CR, CLARK PM, ELLARD S, BINGHAM C, et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha and A1beta mutations. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1102–7.
61. BELLANNEACHANTELOT C, CHAUVEAU D, GAUTIER JF, DUBOISALAFORGUE D, CLAUIN S, BEAUFILS S, et al. Clinical spectrum associated with hepaA tocyte nuclear factorA1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140(7): 510–7.
62. VAN DEN OUWELAND JM, LEMKES HH, RUITENBEEK W, SANDKUIJL LA, DE VIJLDER MF, STRUYVENBERG PA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genetics* 1992; 1(5): 368–71.
63. OWEN KR, DONOHOE M, ELLARD S, HATTERSLEY AT. Response to treatment with rosiglitazone in familial partial lipodystrophy due to a mutation in the LMNA gene. *Diabet Med* 2003; 20(10): 823–7.
64. PETERSEN KF, ORAL EA, DUFOUR S, BEFROY D, ARIYAN C, YU C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 109(10): 1345–50.