

В. Г. Каджарян, А. И. Мельник, П. П. Бидзиля, А. О. Соловьяк

Другие специфические типы сахарного диабета Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: MODY диабет, LADA диабет.

За последнее десятилетие стало очевидно, что не все случаи диабета, развившегося в детском, подростковом и более старшем возрасте, являются диабетом 1 и 2 типов. У пациентов удается чаще идентифицировать MODY и LADA тип диабета, а также более редкие синдромальные формы. В статье описан современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и диагностику MODY и LADA диабетов, что дает возможность точной постановки диагноза и назначения пациенту патогенетической терапии.

Інші специфічні типи цукрового діабету

В. Г. Каджарян, А. І. Мельник, П. П. Бідзіля, О. О. Солов'юк

За останнє десятиліття стало зрозуміло, що не всі випадки діабету, який розвинувся у дитячому, підлітковому й дещо старшому віці, є діабетом 1 і 2 типів. У пацієнтів частіше вдається ідентифікувати MODY і LADA тип діабету, а також більш рідкісні синдромальні форми. У статті описано сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку й діагностику MODY і LADA діабетів, що дає можливість точного встановлення діагнозу і призначення пацієнту патогенетичної терапії.

Ключові слова: MODY діабет, LADA діабет.

Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 77–81

Other specific types of diabetes mellitus

V. G. Kadzharyan, A. I. Melnyk, P.P. Bidzilya, A. O. Solovyuk

Over the last decade it became obvious that not all cases of diabetes that has developed in childhood and adolescence, as well as at an older age, are diabetes type 1 and 2. Patients often unable to identify MODY and LADA type of diabetes, as well as more rare syndromal form. This article reflects the modern view on etiology, pathogenesis, clinic and diagnostics of MODY and LADA diabetes that allows to precise diagnosis and appointment of a patient pathogenetic therapy.

Key words: MODY diabetes, diabetes LADA.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 77–81

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая возникает в результате дефекта секреции инсулина, его действия или совместного воздействия факторов. Хроническая гипергликемия при СД ассоциируется с повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов (ВОЗ, 1999). До последнего времени в детском возрасте все случаи манифестации диабета с жаждой, полиурией, полидипсией, потерей в весе, гипергликемией относили к аутоиммунному СД 1 типа, сопровождающемуся абсолютной инсулиновой недостаточностью и потребностью в инсулинотерапии [1].

В последнее десятилетие стало очевидно, что не все случаи диабета, развившегося в детском и подростковом возрасте, являются диабетом 1 типа. Все чаще у детей и подростков удается идентифицировать СД 2 типа, MODY тип, а также более редкие синдромальные формы диабета. Истинная распространенность «диабета не 1 типа» в детском и подростковом возрасте не известна, предполагается, что она может достигать приблизительно 5% среди всех детей с СД [1].

Цель работы

На основании обзора специализированной литературы показать современные взгляды на вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения специфических форм сахарного диабета.

S.S. Fajans и J.W. Conn (1965) первыми обратили внимание на особенности течения некоторых форм СД 2 типа, развитие которых приходится на детский возраст [2]. Однако идентификация этой формы диабета с указанием аутосомно-доминантной формы его наследования принадлежит R. Tattersall [3], описавший семью, в которой мать (48 лет) болела сахарным диабетом с 12-летнего возраста, а у двух ее дочерей диабет проявился в возрасте 5 и 7 лет. Ни мать, ни дочери не получали инсулинотерапию. Кроме того, около 50% членов этой семьи также болели СД 2 типа. R. Tattersall и S. Fajans (1975) предложили для заболевания с таким течением термин «сахарный диабет взрослого типа у молодежи» (Maturity onset diabetes of the young – MODY). Компенсации диабета этого типа удавалось добиться с помощью диеты или пероральной терапии препаратами сульфонилмочевины. Наблюдение за больными на протяжении более 20 лет показало, что течение диабета остается стабильным, инсулинотерапия, как правило, не требуется.

Диабет типа MODY наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и характеризуется нарушением, но не отсутствием секреции инсулина при нормальной чувствительности к нему периферических тканей. Этот диагноз должен быть заподозрен у не страдающих ожирением пациентов с СД, развившимся до 25-летнего возраста, при наличии диабета в родословной данной семьи в двух или трех поколениях [4].

Тип MODY диабета

Тип MODY	Название гена	Функции гена	Примечания
MODY1	Hepatocyte nuclear factor-4 α (HNF4A)	Фактор транскрипции	Макросомия и гипогликемия у новорожденных
MODY2	Glucokinase (GCK)	Фермент гликолиза	
MODY3	Hepatocyte nuclear factor-1 α (HNF1A)	Фактор транскрипции	
MODY4	Insulin promoter factor 1/ Pancreas-duodenum homeobox protein 1 (IPF1/PDX1)	Фактор транскрипции	
MODY5	Hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF1B)	Фактор транскрипции	Кисты в почках и диабет
MODY6	Neurogenic differentiation 1 (NEUROD1)	Фактор транскрипции	
MODY7	Kruppel-like factor 11 (KLF11)	Фактор транскрипции	
MODY8	Carboxylester hydrolyase/Bile salt-stimulated lipase (CEL)	Липаза	MODY с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы
MODY9	Paired box gene 4 (PAX4)	Фактор транскрипции	
MODY10	Insulin (INS)	Инсулин	
MODY11	Tyrosine kinase, B-lymphocyte specific (BLK)	Фактор транскрипции	

Первый генетический локус диабета MODY-типа G. L. Bell и соавт. (1991) идентифицировали как полиморфизм хромосомы 20q. Они установили наличие взаимосвязи между диабетом MODY-типа и локусом аденозиндезаминазы, расположенным на длинном плече 20-й хромосомы [5]. К настоящему времени известно 11 генов, мутации в которых приводят к развитию MODY (табл. 1), из них наиболее изучены 6 типов.

В Великобритании, Норвегии, Германии, а также в некоторых азиатских странах наиболее часто встречается мутация HNF-1 α (MODY-3), составляя более 69% всех случаев MODY. Мутации в гене глюкокиназы (MODY-2) имеют наибольшую распространенность в Италии и Франции, достигая 14% [6,7]. На долю остальных известных генов приходится менее 10%. У 11% пациентов с MODY мутации не идентифицированы и отнесены к MODY-X.

Диабет MODY-1 обусловлен мутацией гена печеночного ядерного фактора 4 α (генетический символ HNF4A), локализующегося на хромосоме 20q12-q13.1. Минимальный возраст начала заболевания – 7–9 лет. У 80% больных обнаруживают значительное повышение уровня глюкозы натощак – выше 7,77 ммоль/л (более 140 мг/100 мл). Постабсорбционная гипергликемия также превышает таковую у здоровых лиц, и при увеличении длительности болезни четко прослеживается прогрессивное ухудшение состояния углеводного обмена. Секретция инсулина в ответ на внутривенное введение глюкозы ослаблена или значительно снижена. Выраженное уменьшение скорости секреции инсулина отмечается при гликемии свыше 7 ммоль/л. Заболевание протекает как типичный СД, характерны микроангиопатические осложнения, для компенсации нарушений углеводного обмена почти 30% больных необходима инсулинотерапия. Исследования показывают, что диабет MODY-1 менее распространен, чем другие подтипы диабета MODY-типа [8].

Диабет MODY-2 возникает вследствие мутации гена глюкокиназы [9] и сложен для диагностики из-за скудности проявлений. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Минимальный возраст манифестации MODY-2 – первый год жизни. Клинические симптомы, как правило, отсутствуют. Характерна длительная «мягкая» гликемия натощак (5–8,5 ммоль/л), уровень HbA1c находится на

нижней границе нормы или ниже нормального значения, невысокий прирост гликемии через 2 часа после нагрузки глюкозой (<3,5 ммоль/л), а также случаи гипергликемии натощак или нетяжелого СД среди родственников. Установлен низкий риск сосудистых осложнений. Ответ на фармакотерапию (оральные сахароснижающие препараты, инсулин) низкий, в большинстве случаев в детском возрасте пациенты не нуждаются в медикаментозной терапии [3,4]. Характеризуется нарушением толерантности к глюкозе или относительно умеренным течением сахарного диабета, который диагностируют лишь у 40% обследованных. У этих больных редко развиваются сосудистые осложнения, только у небольшого количества (около 2%) пациентов для компенсации нарушений углеводного обмена требуется инсулинотерапия.

Для MODY 3 типа характерно относительно позднее начало, но быстро прогрессирующее развитие заболевания от нарушенной толерантности к глюкозе до явного диабета. До 10-летнего возраста большинство носителей мутаций имеют нормогликемию натощак. В отличие от MODY 2 гипергликемия у больных MODY 3 обычно развивается к завершению полового созревания. У детей более старшего возраста показатели гликемии незначительно превышают верхнюю границу нормы. Однако в ходе пероральной пробы на толерантность к глюкозе (ППТГ) у них определяют тип кривой, характерный для СД 2 типа [7]. Характерно «мягкое» начало заболевания без склонности к кетоацидозу, возможность нормогликемии натощак с высоким (>5 ммоль/л) приростом гликемии в ответ на углеводную нагрузку в ППТГ, сниженным почечным порогом, в связи с чем может определяться глюкозурия при нормогликемии, продолжительным (> 3 лет) периодом «медового месяца». По сравнению с MODY 2 при варианте MODY 3 отмечают более тяжелое течение, часто развиваются осложнения диабета, особенно ретинопатия. Развитие ретинопатии у больных MODY 3 зависит от качества контроля гликемии и, в меньшей степени, от длительности диабета. Ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия для MODY 3 не характерны. Пенетрантность MODY 3 выше, чем MODY 1. Дети с HNF-1 α мутациями могут достичь компенсации СД при назначении диеты и препаратов сульфонилмочевины,



реакция на которые в 4 раза выше, чем у лиц с СД 2 типа [10,11]. Некоторым из этих пациентов в конечном счете потребуется лечение инсулином, поскольку секреторная недостаточность β -клеток прогрессирует. Причины этого прогрессирующего ухудшения функции β -клеток еще не поняты.

MODY 4 (мутация IPF-1) – наименее изученная форма вследствие ее редкости. Манифестирует обычно в более позднем возрасте – от 17 до 60 лет и старше [12,13]. Ген IPF-1 также является фактором транскрипции, от которого зависит развитие поджелудочной железы и экспрессия ключевых генов, контролирующих работу β -клеток, включая ген инсулина. Генетический дефект приводит к нарушению развития β -клеток и экспрессии переносчиков глюкозы (GLUT 2) и/или глюкокиназы. Возможно развитие микро- и макроваскулярных сосудистых осложнений. При гомозиготных мутациях IPF-1 отмечают врожденную форму диабета с агенезией поджелудочной железы и резко выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции.

Пациенты с HNF-1 β мутациями (MODY 5) имеют сопутствующий поликистоз почек, который может проявляться клинически от небольших почечных нарушений до тяжелой урогенитальной патологии [14], что делает эту форму заболевания наиболее тяжелой. Ядерный фактор-1 β гепатоцитов регулирует транскрипционную активность гена инсулина и функционирует как гомодимер и гетеродимер. Он экспрессируется в поджелудочной железе и почках. Заболевание почек нередко предшествует развитию диабета. Среди родственников пациентов часто регистрируют почечную патологию 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 [14]. 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, возможно проявление диабетического кетоацидоза, и пациенты нечувствительны к сульфонилмочевинным препаратам. Многие в конечном счете нуждаются в лечении инсулином.

MODY-6 связан с колоректальным раком и полипозом, данный тип диабета обусловлен мутацией гена NEUROD1 (neuronal differentiation 1). MODY 6 – очень редкий тип диабета и протекает как тяжелый СД [15].

MODY-7 обусловлен мутацией KLF11 (Kruppel-like factor 11) [15].

MODY-8 связан с экзокринной дисфункцией, мутация CEL гена-carboxyl ester lipase (bile salt-stimulated lipase) [15].

MODY-9 ген-связанный с PAX4 (paired box 4) [15].

MODY-10, также известный как инсулин-зависимый сахарный диабет, родственен MODY-2. Мутация INS (insulin) гена [15].

MODY-11 – инсулинозависимый СД, родственен MODY-2. Мутация происходит в гене BLK (B lymphoid tyrosine kinase) [15].

LADA-диабет. Одним из вариантов течения аутоиммунного сахарного диабета является медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых – «latent autoimmune diabetes in adults» (LADA) [16–18]. Он сопровождается

клинической картиной, не типичной для классического СД 1. Несмотря на наличие положительных аутоантител, характеризуется медленными темпами аутоиммунной деструкции, что не сразу приводит к развитию потребности в инсулине. Эпидемиологические исследования показали, что LADA отмечают в 2–12% всех случаев СД [19,20]. Эта форма СД занимает промежуточное положение между СД 1 и СД 2 типа. При диагностике заболевания важно не забывать о существовании подобного варианта течения аутоиммунного СД. Основное отличие данной формы от СД 1 – наличие периода «инсулинонезависимости» после постановки диагноза, а от СД 2 – наличие маркеров аутоиммунной деструкции.

По данным специализированной литературы, возраст дебюта LADA – в пределах от 25 до 50 лет [17,18]. Наследственность многих пациентов отягощена по СД, в семейном анамнезе чаще отмечают сведения о СД 2 типа [18], хотя ряд исследователей не находят этой закономерности [18–20]. Но чаще у пациентов с LADA на момент постановки диагноза отмечают избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м²), что объединяет этот вариант с СД 2. При этом абдоминальное ожирение, если оно имеет место, менее выражено. Но у больного возможны нормальные значения массы тела, поэтому данный показатель нельзя рассматривать как диагностический. Особого внимания заслуживают постепенно ухудшающиеся показатели гликемического контроля (высокий уровень HbA1c), несмотря на назначение препаратов сульфанилмочевины, и как следствие этого, перевод пациента на лечение инсулином [21]. Период времени между моментом установления диагноза и назначением инсулинотерапии больным с LADA-диабетом составляет в среднем от 6 мес. до 5,8 лет. Это также является характерным признаком для данной категории больных, так как подобный период у пациентов с СД 2 типа (в случае развития вторичной инсулинорезистентности) более продолжителен [18,22,23].

Аутоантитела к антигенам β -клетки – маркеры аутоиммунного процесса. Диагноз LADA основывается на обнаружении положительных титров хотя бы одного из аутоантител: к глутаматдекарбоксилазе (GADA), поверхностным антигенам к β -клеткам (ICA), инсулину (IAA) и тирозин-фосфатаза-подобному белку IA (IA-2A) [21]. По данным UKPDS [24], при исследовании титров аутоантител, проведенном 3672 больным с типичным СД 2, в 12% случаев обнаружены те или иные аутоантитела к антигенам β -клетки. Наличие аутоантител коррелировало с более молодым возрастом: в возрасте 25–34 лет у 21% обнаружены ICA, у 34% – GADA, а в возрасте 55–65 лет только 4% больных имели положительные титры ICA, 7% – GADA.

В скрининговых исследованиях пациентов с фенотипическим СД 2 в 25–46% обнаруживают, по крайней мере, один тип аутоантител [24–26]. По данным специализированной литературы, наиболее часто у пациентов с LADA обнаруживают положительные титры GADA и ICA [25,26], а у больных СД 1 чаще определяют GADA и IA-2. Как показано в работе J. Seissler и соавт., GADA и IA-2A отмечают в сыворотке крови приблизительно у 60% пациентов с СД 1 и только у 37,5% больных с LADA [27]. Наличие аутоантител в сыворотке крови отличает LADA от СД 2 [28]. Поэтому для своевременной диагностики LADA необходимо проведение иммунологического исследования пациентам в возрасте



30–45 лет с клинической картиной СД 2 без ожирения.

Одним из критериев LADA является отсутствие потребности в экзогенно вводимом инсулине как минимум в течение 6 мес. после постановки диагноза СД [23,24]. На длительность этого периода наибольшее влияние оказывают такие факторы, как выраженность аутоиммунного процесса, остаточная секреция инсулина, поддержание оптимального гликемического контроля. Как и классический СД 1, LADA связан с потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам. Между тем, при LADA количественная и функциональная активность Treg (регуляторные Т-клетки) как центральных регуляторов иммунного ответа и главных носителей феномена иммунологической толерантности до сих пор остаются не изученными, как и их взаимосвязь с показателями апоптоза. При СД 1 одной из причин развития аутоиммунитета является нарушение процесса элиминации аутореактивных иммунных лимфоидных клеток. В норме клоны аутореактивных клеток подвергаются апоптозу [39]. Система Fas-FasL (инициирует уничтожение аутореактивных Т-клеток) – наиболее изученная система активации апоптоза. Взаимодействие поверхностных маркерных молекул CD95 или Fas с лигандом CD95L или FasL запускает процесс клеточной гибели. Таким образом, уро-

вень экспрессии CD 95 на поверхности клетки определяет ее готовность к вступлению в апоптоз. Однако маркеры апоптоза у пациентов с LADA недостаточно изучены.

Т.В. Никонова, П.В. Апанович в 2011 г. провели исследование, в котором приняли участие 74 больных с различной длительностью заболевания, впервые определена интенсивность экспрессии гена Fox P3 и количество CD4+ CD25+high Т-регуляторных лимфоцитов при различной длительности СД LADA. Изменение экспрессии гена FoxP3 у пациентов с LADA носит волнообразный характер, а функциональный дефицит Treg отсрочен. Возможно, увеличение численности Treg компенсирует их функциональный дефицит. В этом случае увеличение численности популяции Treg в период до 6 мес. от начала болезни может отражать их регулируемую роль в подавлении аутоиммунитета, что проявляется в более плавном начале заболевания [30].

Выводы

1. Установление диагноза MODY-диабет способствует своевременному патогенетическому лечению и предупреждению осложнений.

2. Использование малых доз инсулина у больных LADA-диабетом предохраняет β-клетки от воздействия аутоиммунного воспаления и позволяет предотвратить деструкцию клеток.

Список литературы

1. Barret T.G. The emergence of type 2 diabetes in childhood / T.G. Barret, S. Ehtisham // *Ann. Clin. Biochem.* – 2004. – Vol. 41. – P. 10–16.
2. Fajans S.S. The use of tolbutamide in the treatment of young people with mild diabetes mellitus - a progress report / S.S. Fajans, J.W. Conn // *Diabetes.* – 1962. – Vol. 11. – P. 123–126.
3. Tattersall R.B. Maturity onset type diabetes of the young (MODY): one condition or many / R.B. Tattersall, P.I. Mansell // *Diabet Med.* – 1991. – Vol. 8. – P. 402–410.
4. Barret T.G. Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered / T.G. Barret // *Pediatric Diabetes.* – 2007. – № 8. – P. 15–23.
5. Bell G.L. Gene for non-insulin-dependent diabetes mellitus (maturity-onset diabetes of the young subtype) is linked to DNA polymorphism on human chromosome 20q / G.L. Bell, K.-S. Xiang, M.V. Newman [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88. – P. 1484–1488.
6. Njolstad P.R. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity / P.R. Njolstad, A. Molven, O. Sovik // *Diabetes in childhood and Adolescence* / [Ed. F. Chiarelli, K. Dahl-Jogensen et al.]. – 2005. – P. 86–93.
7. Tattersall R.B. A difference between the inheritance of classical juvenile onset and maturity-onset type diabetes of young people / R.B. Tattersall, S.S. Fajans // *Diabetes.* – 1975. – Vol. 24. – P. 44–53.
8. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations / [K.R. Owen, G. Thanabalasingham, T.J. James et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – 33:1919–1924.
9. Froguel P. Familial hyperglycaemia due to mutations in glucokinase: definition of a subtype of diabetes mellitus / P. Froguel, H. Zouali, N. Vionnet // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 328. – P. 697–702.
10. Genotype/phenotype relationships in HNF-4a/MODY 1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels / [D.Q. Shih, H.M. Dansky, M. Fleisher, G. Assmann, S.S. Fajans, M. Stoffel] // *Diabetes.* – 2000;49:832–837.
11. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents / A. Hattersley, J. Bruining, J. Shield, P. Njolstad, K.C. Donaghy // *Pediatr. Diabetes.* – 2009;10(Suppl. 12):33–42.
12. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK/MODY) / A.L. Cuesta-Muñoz, T. Tuomi, N. Cobo-Vuilleumier [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010;33:290–292.
13. 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.
14. Fajans S.S. Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees / S.S. Fajans, G.I. Bell // *Diabetologia.* – 2006;49:1106–1108.
15. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction / H. Raeder, S. Johansson, P.I. Holm, I.S. Haldorsen [et al.] // *Nat. Genet.* – 2006. – P. 1–18.
16. Palmer J.P. What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes / J.P. Palmer, I.B. Hirsch // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 536–538.
17. Pozzilli P. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention / P. Pozzilli, U. Di Mario // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – P. 1460–1467.
18. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency / P.Z. Zimmet, T. Tuomi, I.R. Mackay [et al.] // *Diabet. Med.* – 1994. – № 11. – P. 299–303.
19. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and β-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes / H. Borg, A. Gottsäter, P. Fernlund, G. Sundkvist // *Diabetes.* – 2002. – № 51. – P. 1754–1762.
20. Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM / T. Kobayashi, K. Tamemoto, K. Nakanishi [et al.] // *Diabetes Care.* – 1993. – № 16. – P. 780–788.
21. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies / T. Tuomi, A. Carlsson, H. Li [et al.] // *Diabetes.* – 1999. – № 48. – P. 150–157.
22. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group / R. Turner, I. Stratton, V. Horton [et al.] // *Lancet.* – 1997. – № 350. – P. 1288–1293.
23. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult-onset type 1 diabetes with rapid progression / N. Hosszafalusi, A. Vataj, K. Rajczy [et al.] // *Diabetes Care.* – 2003. – № 26. – P. 452–457.
24. Кононенко И.В. Функциональное состояние β-клеток, периферическая чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы у больных с поздним аутоиммунным началом сахарного диабета в дебюте заболевания: автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. / И.В. Кононенко. – М., 2003. – 21 с.
25. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults,



- type 1 diabetes, and type 2 diabetes / C. Cervin, V. Lyssenko, E. Bakhtadze [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – № 57. – P. 1433–1437.
26. Functional defects and the influence of age on the frequency of CD4+CD25 T-cells in type 1 diabetes / T.M. Brusko, C.H. Wasserfall, M.J. Clare-Salzler [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – № 54. – P. 1407–1414.
 27. Tang Q. Regulatory T-cell physiology and application to treat autoimmunity / Q. Tang, J.A. Bluestone // *Immunol. Rev.* – 2006. – № 212. – P. 217–237.
 28. Defective suppressor function in CD4+CD25+ T cells from patients with type 1 diabetes / S. Lindley, C.M. Dayan, A. Bishop [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – № 54. – P. 92–99.
 29. Табеева К.И. Аутоиммунный полигландулярный синдром III типа (ДТЗ, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный гломерулонефрит) / К.И. Табеева, Т.В. Никонова, О.М. Смирнова // *Сахарный диабет*. – 2004. – № 4. – С. 30–32.
 30. Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA) / [Т.В. Никонова, П.В. Апанович, Е.В. Пекарева и др.] // *Сахарный диабет*. – 2011. – № 1. – С. 28–33.
- References**
1. Ehtisham, S., & Barrett, T. G. (2004). The emergence of type 2 diabetes in childhood. *Annals of Clinical Biochemistry*, 41(1), 10–16.
 2. Fajans, S. S. & Conn, J. W. (1962) The use of tolbutamide in the treatment of young people with mild diabetes mellitus - a progress report. *Diabetes*, 11, 123–126.
 3. Tattersall, R.B. & Mansell, P.I. (1991) Maturity onset type diabetes of the young (MODY): one condition or many. *Diabet Med.*, 8, 402–410.
 4. Barrett, T. G. (2007). Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered?. *Pediatric Diabetes*, 8(s6), 15–23.
 5. Bell, G. I. (1991). Gene for Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (Maturity-Onset Diabetes of the Young Subtype) is Linked to DNA Polymorphism on Human Chromosome 20q. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(4), 1484–1488.
 6. Njolstad P. R., Molven, A., Sovik, O. (2005) Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity. *Diabetes in childhood and Adolescence* / [Ed. F. Chiarelli, K. Dahl-Jogensen et al.], 86–93.
 7. Tattersall, R. B. & Fajans, S. S. (1975) A difference between the inheritance of classical juvenile onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*, 24, 44–53.
 8. Owen, K. R., Thanabalasingham, G., James, T. J. et al. (2010) Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations. *Diabetes Care*, 33, 1919–1924.
 9. Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N. (1993) Familial hyperglycaemia due to mutations in glucokinase: definition of a subtype of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 328, 697–702.
 10. Shih, D. Q., Dansky, H. M., Fleisher, M., Assmann, G., Fajans, S. S. & Stoffel, M. (2000) Genotype/phenotype relationships in HNF-4a/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes*, 49, 832–837.
 11. Hattersley, A., Bruining, J., Shield, J., Njolstad, P. & Donaghue, K. C. (2009) The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*, 10(Suppl. 12), 33–42.
 12. Cuesta-Muñoz, A. L., Tuomi T., Cobo-Vuilleumier, N. et al. (2013) Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK/MODY). *Diabetes Care*, 33, 290–292.
 13. (2005) The Diabetes Prevention Trials- Type 1 Study Group. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 28, 1068–1076.
 14. Fajans, S. S., Bell, G. I. (2006) Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees. *Diabetologia*, 49, 1106–1108.
 15. Raeder, H., Johansson, S., Holm, P.I., Haldorsen, I.S. et al. (2006) Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat. Genet.*, 1–18.
 16. Palmer, J. P. & Hirsch, I. B. (2003) What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 26, 536–538.
 17. Pozzilli, P., & Mario, U. D. (2001). Autoimmune Diabetes Not Requiring Insulin at Diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult): Definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*, 24(8), 1460–1467.
 18. Zimmet, P., Tuomi, T., Mackay, I., Rowley, M., Knowles, W., Cohen, M., et al. (1994). Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults (LADA): the Role of Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase in Diagnosis and Prediction of Insulin Dependency. *Diabetic Medicine*, 11(3), 299–303.
 19. Borg, H., Gottsäter, A., Fernlund, P. & Sundkvist, G. (2002) A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and β -cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*, 51, 1754–1762.
 20. Kobayashi, T., Tamemoto, K., Nakanishi, K., Kato, N., Okubo, M., Kajio, H., et al. (1993). Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care*, 16(5), 780–788.
 21. Tuomi, T., Taskinen, M. R., Miettinen, A., Isomaa, B., Li, H., Carlsson, A., et al. (1999). Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*, 48(1), 150–157.
 22. Turner, R., Stratton, I., Horton, V. et al. (1997) UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*, 350, 1288–1293.
 23. Hosszúfalusi, N., Fust, G., Rajczy, K., Vataj, A., Panczel, P., Karadi, I., et al. (2003). Similar Genetic Features and Different Islet Cell Autoantibody Pattern of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared With Adult-Onset Type 1 Diabetes With Rapid Progression. *Diabetes Care*, 26(2), 452–457.
 24. Kononenko, I. V. (2003) Функциональное состояние β -клеток, периферическая чувствительность к инсулину, метаболизм глюкозы у больных с поздним аутоиммунным началом сахарного диабета в дебюте заболевания (Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук). [Functional state of the cells, peripheral insulin sensitivity, glucose metabolism in patients with late-onset diabetes mellitus autoimmune disease onset in] (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
 25. Cervin, C., Lyssenko, V., Bakhtadze, E., Lindholm, E., Nilsson, P., Tuomi, T., et al. (2008). Genetic Similarities Between Latent Autoimmune Diabetes in Adults, Type 1 Diabetes, and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 57(5), 1433–1437.
 26. Brusko, T. M., Wasserfall, C. H., Clare-Salzler, M. J., et al. (2005) Functional defects and the influence of age on the frequency of CD4+CD25 T-cells in type 1 diabetes. *Diabetes*, 54, 1407–1414.
 27. Tang, Q. & Bluestone, J. A. (2006) Regulatory T-cell physiology and application to treat autoimmunity. *Immunol. Rev.* 212, 217–237.
 28. Lindley, S., Dayan, C. M., Bishop, A., Roep, B. O., Peakman, M., & Tree, T. I. (2005). Defective Suppressor Function in CD4+CD25+ T-Cells From Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes*, 54(1), 92–99.
 29. Табеева, К. И., Никонова, Т. В. & Смирнова, О. М. (2004) Аутоиммунный полигландулярный синдром III типа (ДТЗ, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный гломерулонефрит) [Polyglandular autoimmune syndrome type III (DTZ, type 1 diabetes, autoimmune glomerulonephritis)]. *Сахарный диабет*, 4, 30–32. [in Russian].
 30. Никонова, Т. В., Апанович, П. В., Пекарева, Е. В., et al. (2011) Иммуногенетические аспекты медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета у взрослых (LADA) [Immunogenetic aspects of slowly progressive autoimmune diabetes in adults (LADA)]. *Сахарный диабет*, 1, 28–33. [in Russian].

Сведения об авторах:

Каджарян В.Г., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.
 Мельник А.И., студентка VI курса I медицинского факультета, Запорожский государственный медицинский университет,
 E-mail: ania.melnick@yandex.ru.
 Бидзиля П.П., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.
 Соловьяк А.О., к. мед. н., ассистент каф. внутренних болезней 1, Запорожский государственный медицинский университет.

Поступила в редакцию 20.02.2014 г.