

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© Евгений Леонидович Струков, Алевтина Алексеевна Похлебкина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Алевтина Алексеевна Похлебкина — лаборант-исследователь лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии. E-mail: apohlebkina@mail.ru

РЕЗЮМЕ. Сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную медико-социальную угрозу для здоровья человека и общества в целом, темпы роста распространенности которой приобрели масштаб мировой эпидемии, причем сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой один из основных компонентов глобального бремени болезней. Сопряженные с СД и его осложнениями медицинские, социальные и экономические проблемы диктуют необходимость поиска активных мер, направленных на снижение ущерба от данной патологии. В связи с этим в 2006 г. была принята Резолюция Организации Объединенных Наций (ООН), в которой было заявлено о всемирной угрозе СД и призывалось к развитию региональных программ по профилактике, предупреждению и лечению СД и осложнений, вызванных этим заболеванием. Согласно данным Международной диабетической ассоциации (IDF), численность больных СД в возрасте от 20 до 79 лет в мире достигла 425 млн. человек. При этом сохраняются тенденции к росту заболеваемости и смертности на фоне СД: так прогнозируется увеличение численности больных на 48% к 2045 году, что составит около 629 млн. человек. На долю СД2 приходится 85–95% всех случаев заболевания. СД2 представляет собой постоянно прогрессирующее гетерогенное заболевание. Общая численность пациентов с СД в РФ на 31.12.2017 г. составила 449 8955 (3,06% населения РФ), из них: СД1 — 5,7% (256,1 тыс.), СД2 — 92,1% (4,15 млн), другие типы СД — 1,9% (83,8 тыс.). Учитывая прогресс науки и безостановочный процесс изучения генетики и патогенеза разных форм сахарного диабета, описываются все новые и новые его подтипы и создаются новые классификации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; численность пациентов; эпидемия

DIABETES. SOME MODERN EPIDEMIOLOGICAL, GENETIC AND ONTOGENETIC ASPECTS

© Evgeny L. Strukov, Alevtina A. Pokhlebkina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Alevtina A. Pokhlebkina — Laboratory Assistant of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics. E-mail: apohlebkina@mail.ru

SUMMARY. Diabetes mellitus (DM) is a global medical and social threat to human health and society as a whole, the rate of growth of which has reached the scale of a global epidemic, with type 2 diabetes mellitus (DM2) being one of the main components of the global burden of disease. Medical, social and economic problems associated with diabetes mellitus and its complications dictate the need to search for active measures aimed at reducing the damage from this pathology. In this regard, a United Nations (UN) Resolution was adopted in 2006, which declared the global threat of diabetes mellitus and called for the development of regional programs for the prevention, prevention and treatment of diabetes mellitus and complications caused by this disease. According to the International Diabetes Association (IDF), the number of patients with diabetes mellitus aged 20 to 79 in the world has reached 425 million people. At the same time, trends towards an increase in morbidity and mortality against the background of diabetes persist: this is how

the number of patients is predicted to increase by 48% by 2045, which will amount to about 629 million people. T2DM accounts for 85–95% of all cases of the disease. T2DM is a constantly progressive, heterogeneous disease. The total number of patients with diabetes in the Russian Federation as of December 31, 2017 amounted to 4 498 955 (3.06% of the population of the Russian Federation), of which: DM1 – 5.7% (256.1 thousand), DM2 – 92.1% (4.15 million), other types of diabetes — 1.9% (83.8 thousand). Taking into account the progress of science and the non-stop process of studying the genetics and pathogenesis of various forms of diabetes mellitus, more and more new subtypes of it are described and new classifications are created.

KEYWORDS: diabetes mellitus; number of patients; epidemic

Показатель распространенности сахарного диабета 1-го типа (СД1) за 2017 год составил 169,6/100 тыс. населения, наблюдались различия между регионами: от 26,5/100 тыс. в республике Дагестан до 416,7/100 тыс. населения в Вологодской области с присутствием «географического градиента» — более высокой распространенностью СД1 в Северо-Западных регионах нашей страны [1]. Распространенность СД2 составила 2775,6/100 тыс. населения, также наблюдалась вариабельность показателя в различных регионах — от 387,5/100 тыс. населения в республике Тыва до 4055,1/100 тыс. населения в республике Карелия. По данным И.А. Карповой, официально в городе Санкт-Петербурге на начало сентября 2017 г. было зарегистрировано 142 000 больных диабетом, что превысило общероссийские показатели.

Необходимость поддержания высокого качества жизни при постоянно растущей ее продолжительности является одной из главных проблем современного здравоохранения, в том числе и в управлении СД. Концепция «правильного препарата для правильного пациента в правильное время», вначале носившая название «персонализированной», в настоящее время единогласно утверждена мировым научным сообществом под названием «точная» или «прецизионная» медицина [7]. Особую роль «точная» или «прецизионная» медицина играет в изучении генетики и онтогенетики сахарного диабета последние 5–10 лет, обогащая и клиническую диабетологию.

Сахарный диабет является нозологией, классификация которой долгое время, практически весь 20 век, включала онтогенетические характеристики — возрастные особенности течения диабета являлись основанием для его подразделения на диабет юношеского, (или 1) типа, и взрослого (или 2) типа [3]. Последняя версия этиологической классификации СД предложена Американской антидиабетической ассоциацией (ADA) в 2014 г. и считается наиболее полной (табл. 1) [12].

При любом типе СД нарушения углеводного обмена проходят все стадии, начиная с доклинических, включая стадии нарушения толерантности к глюкозе или гипергликемии натошак до клинической манифестации СД. Больным с любой формой диабета может потребоваться инсулинотерапия на определенной стадии их заболевания [2]. Подобное применение инсулина не считается само по себе основанием для отнесения больного к какому-либо классу. Учитывая прогресс науки и безостановочный процесс изучения патогенеза разных форм сахарного диабета, описание все новых и новых его подтипов, можно согласиться с мнением эксперта ВОЗ P.Z. Zimmet, который написал в свое время, что «Diabetesclassification — a non-stoprevolutionandrevolution» (классификация сахарного диабета — безостановочная эволюция и революция) [11].

Хотя СД1 можно диагностировать в любом возрасте, это одно из самых распространенных хронических заболеваний у детей [23]. Дебют заболевания отмечен между 5–7 годами и в пре- и пубертатный период [5]. В то время как большинство аутоиммунных расстройств чаще встречается у лиц женского пола, СД1 несколько чаще встречается у мальчиков и мужчин [8, 25]. Заболеваемость СД1 зависит от сезонных изменений и месяца рождения, большинство случаев диагностируется осенью и зимой, а рождение весной связано с более высокой вероятностью диабета 1-го типа [20, 24]. Развитие аутоиммунитета, связанного с СД1 (то есть образование аутоантител к островкам Лангерганса) в месяцы или годы до появления симптомов диабета 1-го типа также показывает некоторую сезонность [9, 21]. Эти концепции подтверждают теоретическую роль факторов окружающей среды, инициирующих или стимулирующих патогенные процессы при диабете 1-го типа. Аутоиммунные механизмы связывают СД1 типа с другими заболеваниями аутоим-

Таблица 1

Этиологическая классификация сахарного диабета

I.	Диабет 1-го типа (деструкция бета-клеток, обычно ведущая к абсолютному дефициту инсулина)				
	1. Иммуноопосредованный 2. Идиопатический				
II.	Диабет 2-го типа (от преобладающей инсулинорезистентности с относительным инсулинодефицитом до преобладающих секреторных дефектов с инсулинорезистентностью)				
III.	Другие специфические типы сахарного диабета				
	А. Генетические дефекты функции β-клеток:				
	1. <i>MODY 3</i> (12-я хромосома, HNF-1D)	3. <i>MODY 2</i> (7-я хромосома, глюкокиназа)	5. Транзиторный неонатальный сахарный диабет (наиболее часто выявляется нарушение импринтинга генов <i>ZAC/HYAMI</i> , 6q24-хромосома)		7. Мутация митохондриальной ДНК
	2. <i>MODY 1</i> (20-я хромосома, HNF-4D)	4. Другие редкие формы <i>MODY</i> (<i>MODY 4</i> : хромосома 13, <i>IPF-1</i> ; <i>MODY 6</i> : хромосома 2, <i>NeuroD</i> ; <i>MODY 7</i> : хромосома 9, карбоксилэстерлипаза)	6. Перманентный неонатальный сахарный диабет (наиболее часто мутации гена <i>KCNJ11</i>)		8. Другие
	Б. Генетические дефекты действия инсулина				
	1. Инсулинорезистентность типа А	2. Лепречаунизм	3. Синдром Рабсона–Менденхолла	4. Липоатрофический диабет	5. Другие
	В. Заболевания экзокринного аппарата поджелудочной железы				
	1. Панкреатит	3. Неопластический процесс	5. Гемохроматоз		7. Другие
	2.Травма/панкреатэктомия	4. Муковисцидоз	6. Фиброкалькулезная-панкреатопатия		
	Г. Эндокринопатии				
	1. Акромегалия	3. Глюкагонома	5. Гипертиреоз		7. Альдостерома
	2. Синдром Кушинга	4. Феохромоцитома	6. Соматостатинома		8. Другие
	Д. Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами				
	1. Вакор (яд для грызунов)	4. Глюкокортикоиды	7. β-адренергические агонисты	10. D-интерферон	13. Опиаты
	2. Пентамидин	5. Тиреоидные гормоны	8. Тиазиды	11. Ингибиторы протеаз (ВИЧ)	14. Атипичные антипсихотические препараты
	3. Никотиновая кислота	6. Диазоксид	9. Дилантин	12. Иммуносупрессанты (такролимус)	15. Другие
	Е. Инфекции				
	1. Врожденная краснуха		2. Цитомегаловирус		3. Другие
	Ж. Необычные формы иммуноопосредованного диабета				
	1. Синдром «ригидного человека» («stiff-man»)		2. Антитела к инсулиновым рецепторам		3. Другие
	З. Другие генетические синдромы, иногда ассоциированные с диабетом				
	1. Синдром Дауна		4. Синдром Вольфрама	7. Синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля	10. Синдром Прадера–Вилли
	2. Синдром Кляйнфельтера		5. Атаксия Фридерикса	8. Миотоническая дистрофия	11. Другие
	3. Синдром Тернера		6. Хорея Гентингтона	9. Порфирия	
IV.	Гестационный сахарный диабет				

мунного генеза: целиакией, аутоиммунным тиреоидитом, аутоиммунным гастритом и др. [4, 5, 6, 10, 13, 33, 34].

Во всем мире частота и распространенность диабета 1 типа существенно различаются [22]. Диабет 1 типа наиболее распространен в Финляндии (>60 случаев на 100000 человек в год) и Сардинии (около 40 случаев на 100 000 человек в год) [26]. Глобальная заболеваемость СД1 представляет собой эпидемиологическую головоломку; широкие различия в заболеваемости отмечаются между соседними регионами в Европе и в Северной Америке. Например, заболеваемость в Эстонии составляет менее трети заболеваемости в Финляндии, хотя эти две страны разделены менее чем 120 км [27]. Заболеваемость СД1 во всем мире растет в течение нескольких десятилетий. В Финляндии, Германии и Норвегии зарегистрировано ежегодное увеличение заболеваемости соответственно на 2,4, 2,6 и 3,3% [15, 26, 31]. Если уровень заболеваемости продолжит расти в тех же темпах, глобальная заболеваемость может удвоиться в течение следующего десятилетия [26]. Увеличение заболеваемости не произошло одинаково во всех возрастных группах; в Европе наиболее значительное увеличение было отмечено у детей младше 5 лет [14, 18]. Механизмы, лежащие в основе этих загадок в географической заболеваемости и повышенных показателях заболеваемости диабетом 1-го типа, неизвестны, но в значительной степени объясняются влиянием окружающей среды. Генетические изменения не могут объяснить такие быстрые темпы роста числа детей, рожденных от матерей с СД1 [28]. Наконец, генетическая предрасположенность, по-видимому, в настоящее время является менее значимым фактором, чем в прошлом, в качестве предпосылки сегодня для развития СД1 [16, 29].

На сегодняшний день более 30 генов связаны с моногенным диабетом и связанными с ним синдромами [30]. Исследования генов-кандидатов и ассоциированных генов выявили более 50 локусов восприимчивости к диабету 1 типа и примерно 100 локусов чувствительности к диабету 2-го типа [32]. От 1 до 5 процентов всех случаев диабета возникает в результате мутации одного гена и называется моногенным диабетом. Варианты приблизительно одной трети генов моногенного диабета связаны с СД2, но не с СД1. Два из ассоциированных с СД2 гена *KSNJ1*, который контролирует стимулированную глюкозой секрецию инсулина в β -клетке; и рецептор, стимулирующий

пролиферацию пероксисом-гамма (PPARG), который воздействует на несколько тканевых мишеней в отношении воспаления и чувствительности к инсулину — были разработаны в качестве основных противодиабетических мишеней для лекарств [17]. Наиболее известными противодиабетическими препаратами, воздействующими на данный молекулярный механизм, являются тиазолидиндионы. Другой ген моногенного диабета, ген препроинсулина (*INS*), уникален тем, что мутации *INS* могут вызывать гиперинсулинемию, гиперпроинсулинемию, сахарный диабет у новорожденных, один из вариантов СД (MODY10) и СД1 без наличия аутоантител [19]. Доминирующие гетерозиготные мутации гена *INS* являются второй по частоте причиной диабета новорожденных. Ген *GLIS3* является ключевым фактором транскрипции в производстве инсулина и дифференцировке β -клеток во время эмбрионального развития, которое является основой моногенного диабета, а также его связи с СД1 [35]. Таким образом, моногенные формы диабета являются бесценными «человеческими моделями», которые внесли вклад в наше понимание патофизиологической основы распространенного СД1 и СД2.

Несмотря на многолетнюю историю изучения, диабет остается не до конца изученным, требуется углубленный анализ причин развития диабета для назначения таргетной терапии пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Желзнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 144–59.
2. Дедова И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: многообразие клинических форм. 2016; 224.
3. Никитина И.Л., Скородок Ю.Л., Дитковская Л.В., Новикова В.П., Гринева Е.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М.; 2016.
4. Похлебкина А.А. Состояние щитовидной железы у детей с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом I типа. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018: 88–96.
5. Похлебкина А.А., Тыртова Л.В., Новикова В.П. Скрининг на целиакию у детей с сахарным диабетом I типа внелабораторными тестами. В сборнике: Материалы XXVI Международного Конгресса

- детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». 2019: 170–2.
6. Похлебкина А.А. Состояние желудка у детей при сахарном диабете I типа. В сборнике: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. 2017: 252–60.
 7. Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Перфильев А.В. и др. От персонализированной к точной медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (1): 69–79.
 8. Смирнов В., Шаповалова А., Бондарев С. Некоторые особенности клинического течения и ведения сахарного диабета у спортсменов. Медицина: теория и практика. 2020; 5 (2): 3–9.
 9. Сопрун Л.А., Утехин В.И., Гвоздецкий А.Н. и др. Антропогенные факторы окружающей среды как триггеры сахарного диабета 1-го типа у детей. Педиатр. 2020; 11 (2): 57–65. DOI: 10.17816/PED11257–65
 10. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Этиопатогенетические особенности хронического гастрита при сахарном диабете 1 типа у подростков. В сборнике: Сборник трудов III Научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи кротинские чтения». 2019: 259–65.
 11. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. Diabetic Medicine. 1998; 15: 539–53.
 12. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. DiabetesCare. 2014; 37 (Supplement 1): 81–90.
 13. Barker J.M., Yu J., Yu L., Wang J., Miao D., Bao F. Autoantibody «subspecificity» in type 1 diabetes: Risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. Diabetes Care. 2005; 28 (4): 850–5.
 14. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. DiabetMed. 2006; (23): 857–66.
 15. Ehehalt S., Dietz K., Willasch A.M., Neu A. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. Pediatr Diabetes. 2012; (13): 15–20.
 16. Gillespie K.M., Bain S.C., Barnett A.H. et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. Lancet. 2004; (364): 1699–700.
 17. Hani E.H., Boutin P., Durand E. et al. Missense mutations in the pancreatic islet β cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians. Diabetologia. 1998; 41 (12): 1511–5.
 18. Harjutsalo V., Sjöberg L., Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. Lancet. 2008; (371): 1777–82.
 19. Huopio H., Otonkoski T., Vauhkonen I., Reimann F., Ashcroft F.M., Laakso M. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. Lancet. 2003; 361 (9354): 301–7.
 20. Kahn H.S., Morgan T.M., Case L.D., et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among US youth: the SEARCH for Diabetes in Youth study. Diabetes Care. 2009; (32): 2010–15.
 21. Kukko M., Kimpimäki T., Korhonen S., et al. Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with human leukocyte antigen-conferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population. J ClinEndocrinolMetab. 2005; (90): 2712–17.
 22. Maahs D.M., West N.A., Lawrence J.M., Mayer-Davis E.J. Epidemiology of type 1 diabetes. Endocrinol-MetabClin North Am. 2010; (39): 481–97.
 23. Mark A. Atkinson, George S. Eisenbarth, Aaron W. Michels. Type 1 diabetes. Lancet. 2014; 383 (9911): 69–82.
 24. Moltchanova E.V., Schreier N., Lammi N., Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children worldwide. Diabet Med. 2009; (26): 673–78.
 25. Ostman J., Lonnberg G., Arnqvist H.J. et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002. J InternMed. 2008; (263): 386–94.
 26. Patterson C.C., Dahlquist G.G., 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): 2027–33.
 27. Podar T., Solntsev A., Karvonen M. et al. Increasing incidence of childhood-onset type I diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983–1998. Diabetologia. 2001; 44 (suppl 3): 17–20.
 28. Soltesz G., Patterson C.C., Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence — what can we learn from epidemiology? Pediatr Diabetes. 2007; 8 (suppl 6): 6–14.
 29. Steck A.K., Armstrong T.K., Babu S.R., Eisenbarth G.S. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. Diabetes. 2011; (60): 1045–49.
 30. Steck A.K., Winter W.E. Review on monogenic diabetes. CurrOpinEndocrinolDiabetesObes. 2011; 18 (4): 252–8.
 31. Thunander M., Petersson C., Jonzon K. et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and chil-

- dren in Kronoberg, Sweden. *DiabetesResClinPract.* 2008; (82): 247–55.
32. Todd J.A.. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity.* 2010; 32 (4): 457–67.
 33. Triolo T.M., Armstrong T.K., McFann K., Yu L., Rewers M.J., Klingensmith G.J., Eisenbarth G.S., Barker J.M. Additional Autoimmune Disease Found in 33% of Patients at Type 1 Diabetes Onset. *DiabetesCare.* 2011; 34 (5): 1211–3.
 34. Wagner A.M., Santana A.M., Hernandez M., Wiebe J.C., Nomvwa J., Maurici D. Predictors of associated autoimmune diseases (AAID) in families with type 1 diabetes (T1D). Results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC) Diabetes. *Metab Res Rev.* 2011; 27 (5): 493–8. DOI:10.1002/dmrr.1189.
 35. Yisheng Yang, Lawrence Chan. Monogenic Diabetes: What It Teaches Us on the Common Forms of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews.* 2016; 37 (3): 190–222.
 6. Pokhlebkina A.A. Sostoyanie zheludka u detey pri sakharnom diabete I tipa. [The state of the stomach in children with type I diabetes]. V sbornike: Sovremennye problemy podrostkovoy meditsiny I reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi Sbornik trudov vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. 2017; 252–60. (In Russian).
 7. Raskina K.V., Martynova E.Yu., Perfil'ev A.V. i dr. Ot personalizirovannoy k tochnoy meditsine. [From personalized to precision medicine]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2017; 13 (1): 69–79. (In Russian).
 8. Smirnov V., Shapovalova A., Bondarev S. Nekotorye osobennosti klinicheskogo techeniya i vedeniya saharnogo diabeta u sportsmenov. [Some features of the clinical course and management of diabetes in athletes]. *Medicine: theory and practice.* 2020; 5 (2): 3–9. (In Russian).
 9. Soprun L.A., Utekhin V.I., Gvozdetsky A.N., et al. Antropogennye faktory okruzhayushchej sredy kak trigger sahnogo diabeta 1-go tipa u detej. [Anthropogenic environmental factors as triggers of type 1 diabetes in children]. *Pediatrician.* 2020; 11 (2): 57–65. DOI: 10.17816/PED11257–65. (In Russian).
 10. Strukov E.L., Pokhlebkina A.A. Etiopatogeneticheskie osobennosti khronicheskogo gastrita pri sakharnom diabete I tipa u podrostkov. [Etiopathogenetic features of chronic gastritis in type 1 diabetes in adolescents]. V sbornike: Sborniktrudov III Nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Sovremennye problemy podrostkovoy meditsiny I reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskie chteniya". 2019; 259–65. (In Russian).
 11. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine.* 1998; (15): 539–53.
 12. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014; 37 (Supplement 1): 81–90.
 13. Barker J.M., Yu J., Yu L., Wang J., Miao D., Bao F. Autoantibody «subspecificity» in type 1 diabetes: Risk for organ-specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care.* 2005; 28 (4): 850–5.
 14. DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *DiabetMed.* 2006; (23): 857–66.
 15. Eehalt S., Dietz K., Willasch A.M., Neu A. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatr Diabetes.* 2012; (13): 15–20.
 16. Gillespie K.M., Bain S.C., Barnett A.H. et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet.* 2004; (364): 1699–700.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznjakova A.V., Isakov M.A. Saharnyjdiabet v Rossijskoj Federacii: rasprostranennost', zabolevaemost', smertnost', parametry uglevodnogo obmena I struktura saharosnizhajushhej terapii po dannym federal'nogo registra saharnogo diabeta, status 2017 g. [Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, carbohydrate metabolism parameters and structure of hypoglycemic therapy according to the federal register of diabetes mellitus, 2017 status]. *Saharnyjdiabet.* 2018; 21 (3):144–59. (In Russian).
2. Dedova I.I., Shestakova M.V. Sakharnyjdiabet: mnogoobrazie klinicheskikh form. [Diabetes mellitus: a variety of clinical forms]. 2016; 224. (In Russian).
3. Nikitina I.L., Skorodok Yu.L., Ditkovskaya L.V., Novikova V.P., Grineva E.N. Sakharnyjdiabet u detey I podrostkov. [Diabetes in children and adolescents]. Moskva; 2016. (In Russian).
4. Pokhlebkina A.A. Sostoyanie shchitovidnoy zhelezy u detey s narusheniem tolerantnosti k glyukoze i sakharnym diabetom I tipa. V sbornike: Pishchevaya neprenosimost' u detey. [Thyroid condition in children with impaired glucose tolerance and type I diabetes]. *Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i dietoterapii Sbornik trudov.* 2018: 88–96. (In Russian).
5. Pokhlebkina A.A., Tyrtova L.V., Novikova V.P. Skrining na tseliakuyu u detey s sakhvrnym diabetom I tipa v nelaboratornykh testami. [Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus by off-lab tests]. V sbornike: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh hgastroenterologov Rossii I stran SNG "Aktual'nye problemy abdominal'noy patologii u detey". 2019: 170–2. (In Russian).

17. Hani E.H., Boutin P., Durand E. et al. Missense mutations in the pancreatic islet β cell inwardly rectifying K^+ channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia*. 1998; 41 (12): 1511–5.
18. Harjutsalo V., Sjoberg L., Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008; (371): 1777–82.
19. Huopio H., Otonkoski T., Vauhkonen I., Reimann F., Ashcroft F.M., Laakso M. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet*. 2003; 361 (9354): 301–7.
20. Kahn H.S., Morgan T.M., Case L.D. et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among US youth: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care*. 2009; (32): 2010–15.
21. Kukko M., Kimpimäki T., Korhonen S. et al. Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with human leukocyte antigen-conferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; (90): 2712–17.
22. Maahs D.M., West N.A., Lawrence J.M., Mayer-Davis E.J. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; (39): 481–97.
23. Mark A. Atkinson, George S. Eisenbarth, Aaron W. Michels. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014; 383 (9911): 69–82.
24. Moltchanova E.V., Schreier N., Lammi N., Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med*. 2009; (26): 673–78.
25. Ostman J., Lonnberg G., Arnqvist H.J. et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002. *J Intern Med*. 2008; (263): 386–94.
26. Patterson C.C., Dahlquist G.G., 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): 2027–33.
27. Podar T., Solntsev A., Karvonen M. et al. Increasing incidence of childhood-onset type I diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983–1998. *Diabetologia*. 2001; 44 (3): 17–20.
28. Soltesz G., Patterson C.C., Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence — what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes*. 2007; 8 (6): 6–14.
29. Steck A.K., Armstrong T.K., Babu S.R., Eisenbarth G.S. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. *Diabetes*. 2011; (60): 1045–49.
30. Steck A.K., Winter W.E. Review on monogenic diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18 (4): 252–8.
31. Thunander M., Petersson C., Jonzon K. et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; (82): 247–55.
32. Todd J.A. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*. 2010; 32 (4): 457–67.
33. Triolo T.M., Armstrong T.K., McFann K., Yu L., Rewers M.J., Klingensmith G.J., Eisenbarth G.S., Barker J.M. Additional Autoimmune Disease Found in 33% of Patients at Type 1 Diabetes Onset. *Diabetes Care*. 2011; 34 (5): 1211–3.
34. Wägner A.M., Santana A.M., Hernandez M., Wiebe J.C., Nomvua J., Maurici D. Predictors of associated autoimmune diseases (AAID) in families with type 1 diabetes (T1D). Results from the Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC) Diabetes. *Metab Res Rev*. 2011; 27 (5): 493–8. DOI:10.1002/dmrr.1189.
35. Yisheng Yang, Lawrence Chan. Monogenic Diabetes: What It Teaches Us on the Common Forms of Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocrine Reviews*. 2016; 37 (3): 190–222.