

УДК 616.379-008.64-06-053.2+616-056.52+616-079

НЕАУТОИММУННЫЕ ФОРМЫ ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ: НОВЫЕ ОТВЕТЫ В ВОПРОСАХ ФАКТОРОВ РИСКА И ДИАГНОСТИКИ

© Анна Борисовна Шаповалова, Антон Алексеевич Шеринёв

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

Контактная информация: Анна Борисовна Шаповалова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: annashapovalova@yandex.ru

РЕЗЮМЕ: Несмотря на более высокую частоту сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков, в последнее время неуклонно растет распространенность неаутоиммунных форм диабета, которые представляют серьезную проблему для современной педиатрии. В статье рассмотрены некоторые вопросы эпидемиологии и малоизвестных факторов риска, а также возможные методы диагностики сахарного диабета 2-го типа и MODY у детей и подростков. Анализ литературных источников показал, что к развитию неаутоиммунных форм диабета могут приводить: пассивное курение, заболевания матери, гиперандрогения у девочек, преждевременное половое развитие у мальчиков и другие факторы риска; а в диагностике могут быть использованы такие подходы, как дерматоглифика, анализ липидограммы, определение аполипопротеина М, литостатина и другие. Таким образом, проблема неаутоиммунного диабета у детей является чрезвычайно актуальной, и на текущий момент активно разрабатываются подходы к диагностике и лечению таких форм.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; педиатрия; неаутоиммунные формы; 2-й тип; 1-й тип; MODY; ожирение; инсулинорезистентность; генетика.

NON-AUTOIMMUNE FORMS OF DIABETES IN CHILDREN AND TEENS: NEW ANSWERS IN QUESTIONS OF RISK FACTORS AND DIAGNOSTICS

© Anna B. Shapovalova, Anton A. Shershnev

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

Contact information: Anna B. Shapovalova — Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: annashapovalova@yandex.ru

ABSTRACT: At the moment, despite the higher incidence of type 1 diabetes in children and adolescents, according to the literature, the prevalence of non-autoimmune forms of diabetes, which represents a serious problem in contemporary pediatrics, is steadily increasing. In this article some issues of epidemiology and little-known risk factors, some new methods of diagnostics for type 2 diabetes and MODY in children and adolescents are discussed. Analysis of literature sources has shown that passive smoking, maternal diseases, hyperandrogenism in girls, premature puberty in boys and other risk factors can predispose to non-autoimmune forms of diabetes, and such approaches as dermatoglyphics, lipid profile analysis, determination of apolipoprotein M, lithostatin, and others can be used in diagnostics. Thus, the problem of non-autoimmune diabetes in children is extremely

actual, and approaches to the diagnosis and treatment of such forms are being developed at the moment.

KEY WORDS: diabetes mellitus; pediatrics; non-autoimmune forms; 2 type; 1 type; MODY; obesity; insulin resistance; genetics.

Сахарный диабет (СД) — этиологически однородная группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции или действия инсулина либо сочетанием этих нарушений. При СД отмечаются нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, которые обусловлены нарушением действия инсулина на ткани-мишени [5]. В последнее время появилось немало данных, свидетельствующих об увеличении доли неаутоиммунных форм (НАИФ) диабета среди детей и лиц юношеского возраста. В частности, конечно, речь идет о СД 2-го типа. ADA сообщает, что от 8 до 45% детей имеют НАИФ СД [14]. Так, в Японии частота СД 2-го типа повысилась практически в два раза — с 7,2 на 100 тыс. детского и подросткового населения (д. и п.н.) в 1976–1980 годах до 13,9 на 100 тыс. д. и п.н. в 1991–1995 годах [34]. В недавнем исследовании в Новой Зеландии отмечалось увеличение распространенности СД 2-го типа среди всех типов диабета почти в 2,5 раза (с 1,8% в 1996 году до 11,0% в 2002 году) [29]. В проспективном исследовании в Катаре заболеваемость увеличилась с 1,8 на 100 тыс. д. и п.н. в 2012 году до 2,7 на 100 тыс. д. и п.н. в 2016 году [13]. В США, по данным одного из крупнейших исследований по диабету SEARCH, заболеваемость СД 2-го типа среди молодых неумолимо растет — с 34 на 100 тыс. д. и п.н. в 2001 году до 46 на 100 тыс. д. и п.н. в 2009 году, причем рост происходит среди обоих полов, всех возрастных групп и национальностей [22].

Группой исследователей в 2010 году также был проведен статистический анализ когорты SEARCH (США). По их прогнозам, к 2050 году распространенность СД 2-го типа среди молодых вырастет минимум в 1,5 раза, а при более pessimистичном варианте развития событий — увеличится в 4 раза [31].

В Австрии средний возраст начала СД 2-го типа составляет 12–15 лет, до этого возраста его распространенность очень низкая [46].

По данным И.И. Дедова, М.В. Шестаковой и соавт., в 2013–2016 годах в России наблюдался рост заболеваемости СД 2-го типа среди детей до 15 лет: с 3 на 100 тыс. д.н. до 4,2 на 100 тыс. д.н., причем в наибольшей степени в

группе 0–4 года, что, возможно, связано с улучшением ранней диагностики СД 2-го типа (рис. 1 и 2). Среди подростков наблюдалось некоторое снижение: с 8,6 до 7,2 на 100 тыс. п.н. (15–18 лет). Заболеваемость СД 1-го типа также нарастает в группе детей до 15 лет: с 81 до 91,4 на 100 тыс. д.н. (возможно, из-за увеличения загрязненности окружающей среды), тогда как у подростков наблюдается снижение заболеваемости (212,8–209,5 на 100 тыс. п.н.) [2, 10].

Каждый 10-й ребенок до 18 лет с СД 2-го типа имеет артериальную гипертензию (АГ), 3,6% — дислипидемию (ДЛ). Микрососудистые осложнения в обеих группах имеются чуть меньше, чем у 10% [2, 7]. В Японии

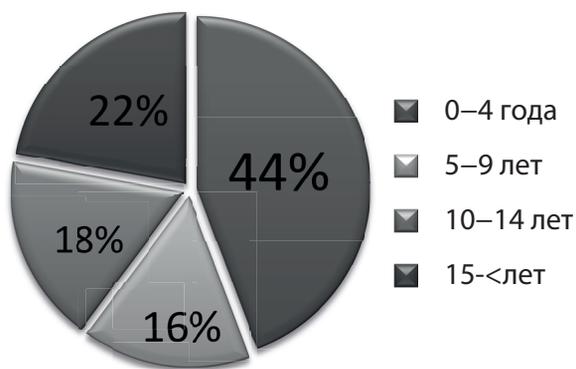


Рис. 1. Структура сахарного диабета (СД) 2-го типа среди детского и подросткового населения (по данным Дедова И.И., Шестаковой М.М. и др., 2016)

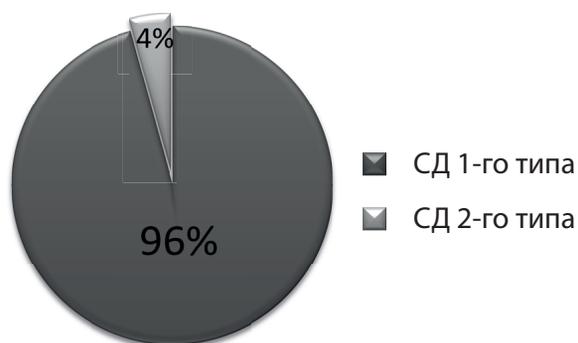


Рис. 2. Структура сахарного диабета у детей и подростков в России (учитывались только СД 1-го и 2-го типов; данные 2016 года)

также проводилось исследование, где выявлялось количество специфических осложнений СД 2-го типа с ранним началом у лиц молодого возраста (с поставленным диагнозом до 30 лет). Из 1065 пациентов, чьи истории были исследованы, у 135 (12,7%) пролиферативная ретинопатия развилась уже к 35 годам, у остальных 930 (87,3%) она отсутствовала к этому возрасту. В группе больных с ретинопатией (135 человек) гликемический контроль был хуже, чаще требовалась заместительная инсулиноterapia, 60% пациентов имели нефропатию (в среднем к 31 году), причем 23% нуждались в гемодиализе (в среднем к 35 годам), 24% ослепли (в среднем в 32 года), а у 10% развился атеросклероз (в среднем в 36 лет) [55]. В Австралии распространенность микроальбуминурии и АГ у детей с СД 2-го типа выше, чем у детей с СД 1-го типа, несмотря на меньшую продолжительность болезни и более низкий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) [24].

Таким образом, несмотря на прежнее подавляющее преобладание СД 1-го типа у детей и подростков, НАИФ диабета неуклонно повышают свою долю в распространенности и заболеваемости детского и подросткового населения. Данная тенденция является общемировой, и по прогнозам снижения заболеваемости НАИФ диабета детей и подростков в ближайшие десятилетия не предвидится. СД 2-го типа у детей влечет развитие АГ, ДЛ, осложняется кетоацидозом, ретинопатией и нефропатией, что имеет большое социальное и медицинское значение уже и в педиатрической группе больных.

В связи с этим особое значение имеет профилактический подход к проблеме. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, до 85% СД 2-го типа у детей и подростков ассоциировано с ожирением (Ож) [5]. Это важнейший фактор риска (ФР) СД 2-го типа. Под Ож следует понимать стандартное отклонение (SDS) в индексе массы тела (ИМТ) более 2,0, а под избыточной массой тела — SDS ИМТ от 1,0 до 2,0 [9]. Ож является основным ФР в развитии НАИФ СД в связи с формированием на его фоне инсулинорезистентности (ИР).

Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани других локализаций, имеет богатую капиллярную сеть и непосредственно сообщается с портальной системой, а также несет большое количество β -адренорецепторов и кортикостероидных рецепторов, но при этом небольшое количество α -адренорецепторов и инсулинорецепторов. Соответственно, она чув-

ствительна к липолитическому действию катехоламинов и малочувствительна к антилиполи- тическому действию инсулина. Интенсивный липолиз приводит к выбросу большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в портальную циркуляцию и печень [3].

В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, что обуславливает печеночную ИР, снижение экстракции инсулина печенью и развитие системной гиперинсулинемии. Системная гиперинсулинемия приводит к периферической ИР. СЖК также способствуют нарушению поглощения и утилизации глюкозы мышечной тканью, оказывают прямое липотоксическое действие на β -клетки поджелудочной железы. Избыток СЖК приводит к накоплению триацилглицеридов (ТАГ) [3].

В 2004 году Ож в России в сельской местности страдало 5,5% детей, а в городской — 8,5% [8]. В 2017–2018 годах в Москве было проведено исследование, включавшее 2166 детей в возрасте 7 лет. Было показано, что избыточная масса тела наблюдается у 27% мальчиков и 22% девочек, а Ож — у 10 и 6% соответственно [19]. Также было показано, что имеется высокий риск Ож и ИР у взрослых, если они имели избыточный вес и Ож в детском возрасте [27, 50].

Другим важнейшим ФР является курение. В исследовании, проведенном E. Thiering, I. Brüske и соавт. (2011), рассматривалась взаимосвязь пре- и постнатального пассивного курения с развитием ИР. По результатам исследования у детей, часто подвергавшихся воздействию табачного дыма, ИР была на 24% (по величине индекса НОМА) выше, хотя уровни глюкозы не отличались. Степень ИР возрастала пропорционально количеству выкуриваемых сигарет в день, а также повышалась, если курил еще один человек, кроме матери. Курение в III триместре беременности также повышало уровень инсулина у плода по сравнению с плодами некурящих матерей [52].

Данные E.M. Taveras, S.L. Rifas-Shiman и соавт. (2008), показали, что если ребенок до 2 лет спал меньше 12 часов, то риск развития Ож после 3 лет был выше [51]. Также была показана положительная корреляция недостатка сна у детей до 4 лет с дальнейшим развитием избыточного веса или Ож. При этом у детей 5–13 лет такой связи не наблюдалось, а дневной сон не влиял на риски [17]. Было показано, что при задержке внутриутробного развития (ЗВУР) высоки риски развития ИР, что особенно

связано со скачком роста в первые месяцы жизни, и в большей степени — при гипопластическом типе ЗВУР [6].

Одним из пока что неразрешенных вопросов является влияние грудного вскармливания (ГВ) на Ож в более позднем возрасте по сравнению с искусственным. Было показано, что ГВ не играет роли в предотвращении Ож и ИР [35]. Однако в одном из метаанализов ВОЗ говорится, что ГВ все же имеет небольшой протективный эффект против Ож, но по отношению к избыточной массе тела такого эффекта не наблюдается [18]. И поэтому вопрос о профилактическом эффекте ГВ в отношении Ож остается открытым. Также проводилось исследование влияния вскармливания детей донорским молоком от матерей с СД и без него на развитие ИР и избыточной массы тела к двум годам жизни. Оно показало, что чем больше объемы вводимого «диабетического» грудного молока, тем выше риск развития избыточной массы тела в дальнейшем, а при вводе «недиабетического» грудного молока наблюдается обратная корреляция с массой тела, отмечается понижение рисков ИР [44]. Стоит также заметить, что ИР часто формируется у детей в пре-пубертатном периоде, особенно у девочек, что может быть связано с адренархе и повышением уровней дигидроэпиандростерона. Но у мальчиков, несмотря на меньшее количество жира в среднем, преобладает центральный тип отложения жира, а также отсутствует защитное действие эстрогенов в отношении развития СД 2-го типа. Индекс НОМА-IR достигал максимальных значений к III стадии по Таннеру у девочек и к IV стадии по Таннеру у мальчиков [25, 32].

Также ряд авторов указывают на связь высокой и низкой массы тела при рождении с дальнейшим развитием СД 2-го типа. Тайваньские ученые говорят о возрастании риска на 64% у детей с высокой (более 4 кг) массой тела при рождении, а финские исследователи — о положительной корреляции при массе тела более 4,2 кг [36, 54]. К высокой массе тела при рождении, согласно исследованию НАРО (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes), могут приводить повышенные уровни глюкозы у матери. Например, при уровне глюкозы натощак меньше 4,2 ммоль/л частота избыточной массы тела ребенка (больше 90-го центиля) при рождении была 5,3%, а при уровне 5,6 ммоль/л и более — 26,3% [39].

Генетические факторы также играют немаловажную роль в развитии НАИФ. К разви-

тию НАИФ приводят аномалии инсулина и его рецепторов, а также и соматотропина, глюкокиназы, рецепторов сульфонилмочевины и т.д. [1]. Для MODY установлено не менее 14 генетических аномалий, связанных с моногенными формами СД (в генах *GCK*, *HNF-1A* и *HNF-4A*) [43]. Было также проведено исследование, показавшее связь полиморфизмов гена *TCF7L2*, расположенном на хромосоме 10, с ранним началом СД 2-го типа у мексиканских и афроамериканских детей [21, 23]. Лocus 12q15 тоже имеет связь с развитием СД 2-го типа [16]. Генетические аномалии в таких генах, как *GLIS3*, *PROXI*, *SLC2A2*, *CRY3* и других, связаны с повышенным уровнем глюкозы, а некоторые (*G6PC2*, *MTNR1B*, *GCK*, *GLIS3*) еще и с пониженной функцией β -клеток поджелудочной железы у детей и подростков [15].

Нередко развитие СД 2-го типа ассоциировано с патологией со стороны репродуктивной системы. Девочки с Ож и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) имеют повышенный риск развития СД 2-го типа. Это связано с повышенной в 1,5 раза периферической ИР, печеночной ИР и компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ) [37]. Мальчики также имеют повышенные риски развития СД 2-го типа, но уже при преждевременном половом развитии (ППР) [42].

Таким образом, предикторами развития НАИФ диабета в детском и юношеском возрасте являются различные ФР, такие как Ож, ГВ матерями с диабетом, пассивное курение, низкая и высокая масса тела при рождении, болезни матери, генетические аномалии и наследственная предрасположенность, а также гормональные нарушения. Очень важно вовремя выявлять ФР для более эффективного профилактического воздействия.

Для своевременной и точной диагностики различных вариантов СД разработаны диагностические критерии.

Критерии установления диагноза СД 2-го типа [5]:

1. Дебют заболевания в возрасте старше 10 лет.
2. Повышение уровня глюкозы в крови натощак более чем 7,0 ммоль/л и/или при проведении ОГТТ более чем 11,1 ммоль/л через 2 ч.
3. Показатель гликированного гемоглобина >6,5%.
4. Уровень инсулина в пределах нормы или превышает референсные значения, наличие инсулинорезистентности при длительности заболевания более 2–3 лет.

5. Наличие родственников первой и/или второй степени родства с нарушением углеводного обмена (СД, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, НГН — нарушенная гликемия натощак).

6. Наличие избыточной массы тела или ожирения (имеется в 85% случаев).

MODY может иметь классические симптомы СД, поэтому его бывает довольно непросто отличить от других форм. Однако есть критерии, позволяющие заподозрить его наличие (при соответствующих уровнях гликемии, HbA1C и клинической картине) [4]:

- 1) СД у новорожденных или до 6 мес. при СД 1 в менее 1% случаев;
- 2)отягощенный наследственный анамнез (болен один из родителей);
- 3) гипергликемия натощак (до 8,5 ммоль/л), особенно при семейной форме СД;
- 4) низкая потребность в инсулине вне ремиссии, т.е. через 3 года после диагностики заболевания, возможность обходиться без инсулина;
- 5) секреция С-пептида вне периода ремиссии более 200 нмоль/л;
- 6) отсутствие аутоантител ICA, GADa, IA2, IAA, особенно в момент установления диагноза;
- 7) отсутствие ожирения;
- 8) наличие экстрапанкреатических заболеваний.

Критерии СД 1-го типа можно посмотреть в соответствующих клинических рекомендациях.

Известно около 30 генов, связанных с моногенными формами диабета [11]. Для MODY также были выявлены наиболее значимые диагностические отличия от других форм диабета: частое отсутствие 4 типов аутоантител к островковым клеткам (GADA, IA-2A, ZnT8A, IAA), сравнительно более низкий гликированный гемоглобин (в среднем 7,0 против 10,7%), более низкий уровень глюкозы при случайном определении (в среднем 11,7 ммоль/л против 26,7 ммоль/л), гораздо более частый диагноз диабета у родителей (63 против 12%), а также абсолютное отсутствие ДКА [20]. Также при MODY значительно ниже процент мутантных аллелей гена *HLA-DRB1*, чем при СД 1-го типа [53]. При этом у подростков с GCK-MODY классические аутоантитела (ICA, GAD, IA-2, IAA) могут выявляться до 1/3 случаев [49].

В дифференциальной диагностике MODY и СД 1-го типа немалое диагностическое значение имеет определение аполипопротеина М. Аполипопротеин М — белок из суперсемейства липокалинов, играет роль в липидном транспорте, входит в состав липопротеидов высокой

плотности (ЛПВП), его уровень регулируется различными медиаторами [30]. Несколько исследований подтверждают тот факт, что аполипопротеин М снижается при MODY-диабете, особенно в сравнении с СД 1-го типа [41, 47]. Ценность аполипопротеина М в диагностике СД 2-го типа остается дискуссионной, поскольку одни исследователи пишут о его достоверном снижении при этом типе [45], другие не находят достоверной связи с этим маркером [28], а третьи говорят о связи только у определенных национальностей [38].

Также разработаны модели дифференциальной диагностики MODY-диабета с СД 1-го и 2-го типов, которые включают для СД 1-го типа более низкий уровень HbA1C, семейную историю диабета, женский пол и более старший возраст постановки диагноза в сравнении с MODY. Для СД 2-го типа критериями дифференциальной диагностики являются более низкий ИМТ, более молодой возраст постановки диагноза, более низкий уровень HbA1C по сравнению с MODY, семейная история диабета и отсутствие терапии инсулином и оральными сахароснижающими препаратами. Эти модели показали довольно высокую эффективность в дифференциальной диагностике MODY с другими типами диабета. Они доступны на сайте www.diabetesgenes.org [48]. Для примера мы ввели данные реального пациента в данный калькулятор, и он показал результат вероятности MODY в 75,5%, что дает серьезные основания, чтобы задуматься о генетическом тестировании.

При СД 2-го типа часто формируется ДЛ. Безусловно, это связано с более высокой частотой Ож среди детей с СД 2-го типа. В частности, при СД 2-го типа в 1,5 раза чаще, чем при СД 1-го типа, наблюдается сильное повышение общего холестерина, в 1,6 раза чаще — липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в 2,9 раза — триглицеридов и в 3,6 раза чаще — снижение ЛПВП [33]. Это говорит о необходимости регулярной оценки показателей липидного обмена у детей с СД 2-го типа и назначении соответствующего лечения для профилактики сосудистых осложнений в дальнейшем. Важным фактором дифференциальной диагностики может стать адипонектин. Показано, что его уровень в несколько раз выше при СД 1-го типа, чем при СД 2-го типа [26].

В диагностике некоторых наследственных заболеваний нашли широкое применение методы дерматоглифики. Эти методы могут быть применены и в отношении диагностики и дифференциальной диагностики различных типов СД. Было показано, что больные СД 1-го и 2-го типов



MODY Probability Calculator

Age at diagnosis (years)
Возраст установления диагноза

Sex
Пол Male Female Мужской\женский

Currently treated with insulin or
tablets Yes No
Сейчас получает инсулин ИЛИ таблетки

Time to insulin treatment (if currently
treated with insulin) Not currently treated with insulin Сейчас не получает инсулин
Длительность инсулинотерапии(если Within 6 months of diagnosis В пределах 6 месяцев от установления диагноза
сейчас получает инсулин) Over 6 months after diagnosis Более 6 месяцев от установления диагноза

BMI (kg/m²)
ИМТ

HbA1c (%) or

HbA1c mmol/mol

Current Age (years)
Текущий возраст

Parent affected with diabetes
Диабет у родителей Yes No

Ethnicity Национальность White Non-white Белый\не-белый

Other Renal cysts Почечные кисты
 Deafness Глухота
 Partial lipodystrophy Частичная липодистрофия
 Severe Insulin Resistance in absence of obesity Тяжёлая инсулинорезистентность без ожирения
 Severe obesity with other syndromic features Тяжёлое ожирение с другими синдромальными особенностями

Рис. 3. Калькулятор вероятности MODY [48]



MODY Results

Based on the clinical features entered into the calculator, the probability of your patient having MODY is

75.5% (a 1 in 1.3 chance of having MODY)

A diagnosis of MODY must be confirmed by molecular genetic diagnostic testing.

[Diagnostic testing for MODY](#)
[Diagnostic request form](#)
[Further information on MODY](#)

As your patient is within the first year following diagnosis, please note that the probability of MODY will change if the patient changes to requiring insulin treatment within the first 6 months.
 The patient may benefit from islet autoantibody testing prior to diagnostic molecular genetic testing for MODY.
 If the patient tests positive for islet autoantibodies, they will have a <1% chance of MODY.
 C-peptide testing is less useful in the first few years after diagnosis, unless the result is negative (i.e. <200pmol/L) which would indicate insulin deficiency and therefore a <1% chance of MODY.

[Antibody testing](#)

[Reset](#)

Рис. 4. Результаты расчетов калькулятора [48]

имеют более 60 значимых дерматоглифических различий, а на основании 15 из них можно почти наверняка поставить правильный диагноз и предсказать, какой тип диабета разовьется у кон-

кретного человека [12]. Ценность данного метода была подтверждена и за рубежом, где использовали анализ не целой руки, а лишь отпечатков пальцев, выявляя асимметрию их рисунка [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наряду с большой распространенностью СД 1-го типа среди детей наблюдается нарастание частоты НАИФ диабета по всему миру. Данная проблема требует внимания в связи с ранними и тяжелыми осложнениями диабета, такими как АГ, нефропатия, кетоацидоз и другими. Некоторые из них встречаются гораздо чаще, чем при СД 1-го типа.

Кроме показателей гликемии, гликированного гемоглобина и некоторых других критериев, существуют особенности, позволяющие заподозрить НАИФ. Они могут быть условно разделены на анамнестические (высокая и низкая масса тела при рождении, болезни матери, грудное вскармливание матерью с диабетом), генетические и наследственные, эндокринные нарушения (такие как Ож, СПКЯ у девочек, ППР у мальчиков) и социальные (пассивное курение). Важно при постановке диагноза ориентироваться не только на клиническую картину и возраст ребенка, но и на вышеперечисленные факторы.

На данный момент также разрабатываются возможные методы дифференциальной диагностики с анализом особых показателей, таких как аполипопротеин М (дифференциальная диагностика СД 1-го типа и MODY), адипонектин, частота дислипидемических нарушений и других (дифференциальная диагностика СД 1-го и 2-го типов). Одним из важных направлений в диагностике и дифференциальной диагностике диабета сейчас является генетическое тестирование. Все виды СД имеют более или менее достоверные маркёры в ДНК, круг которых непрерывно расширяется. Их можно и нужно использовать в диагностике СД.

Малоосвоенным, но довольно перспективным направлением в диагностике диабета также является дерматоглифика. Установлены достаточно достоверные критерии предрасположенности к той или иной форме СД, что дает основания сделать предположение о ее пользе в клинической диагностике в ближайшем будущем как недорогого и доступного метода.

Для точной диагностики и своевременного начала адекватной терапии НАИФ у детей и подростков необходимо сохранять настороженность в отношении СД 2-го типа и MODY в данной возрастной категории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков. Сахарный диабет. 2001; 4: 26–31.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Лаптев Д.Н., Андрианова Е.А., Ширяева Т.Ю. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг. Сахарный диабет. 2017; 6: 392–402. DOI: 10.14341/DM9460.
3. Демидова Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность. Трудный пациент. 2006; 7: 25–8.
4. Зильберман Л.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению моногенных форм сахарного диабета у детей и подростков. Эндокринологические аспекты в педиатрии. М.; 2013.
5. Зильберман Л.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков. Проблемы эндокринологии. 2014; 5: 57–68.
6. Исламова К.Ф., Каплина А.В., Шабалова Н.Н., Плотникова Е.В., Мединская К.А. Ранняя диагностика инсулинорезистентности у детей с различными типами задержки внутриутробного развития. Педиатр. 2019; 1: 21–8. DOI:10.17816/PED10121-28.
7. Лисс В.Л., Нагорная И.И., Николаева Л.В. и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. Под редакцией Н.П. Шабалова. М.; 2003.
8. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 17–23.
9. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. Пробл. эндокр. 2015; 2: 39–44.
10. 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.
11. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты. Университетский терапевтический вестник. 2020; 2(3): 42–8.
12. Якушева М.Ю., Сарапульцев П.А., Дмитриев А.Н., Сарапульцев А.П., Трельская Н.Ю. Дифференциальная диагностика индивидуальной предрасположенности к развитию сахарного диабета 1-го и 2-го типов. Вестник РУДН. 2008; 8: 237–41.
13. Alyafei F., Soliman A., Alkhalaf F., Sabt A., De Sanctis V., Waseef R., Elsayed N. Incidence of type 1 and type 2 diabetes, between 2012–2016, among children and adolescents in Qatar. Acta Biomed. 2018; 89: 7–10. DOI: 10.23750/abm.v89iS4.7360.
14. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatrics 2000; 105: 671–80.
15. Barker A., Sharp S.J., Timpson N.J., Bouatia-Naji N., Warrington N.M., Kanoni S., Beilin L.J., Brage S., Deloukas P., Evans D.M., Grontved A., Hassanali N.,

- Lawlor D.A., Lecoecur C., Loos R.J., Lye S.J., McCarthy M.I., Mori T.A., Ndiaye N.C., Newnham J.P., Ntalla I., Pennell C.E., St Pourcain B., Prokopenko I., Ring S.M., Sattar N., Visvikis-Siest S., Dedoussis G.V., Palmer L.J., Froguel P., Smith G.D., Ekelund U., Wareham N.J., Langenberg C. Association of genetic Loci with glucose levels in childhood and adolescence: a meta-analysis of over 6,000 children. *Diabetes*. 2011; 60(6): 1805–12. DOI: 10.2337/db10-1575.
16. Bektas A., Hughes J.N., Warram J.H., Krolewski A.S., Doria A. Type 2 diabetes locus on 12q15. Further mapping and mutation screening of two candidate genes. *Diabetes*. 2001; 50(1): 204–8. DOI: 10.2337/diabetes.50.1.204.
 17. Bell J.F., Zimmerman F.J. Shortened nighttime sleep duration in early life and subsequent childhood obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164(9): 840–5. DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.143.
 18. Bernardo L., Bahl, Rajiv, Martinés, Carlos J., Victora, Cesar G. & World Health Organization. Evidence on the long-term effects of breastfeeding : systematic review and meta-analyses. 2007: 25–35.
 19. Breda J. Latest WHO data on child obesity shows that southern European countries have the highest rate of childhood obesity. 11th Meeting on the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Austria. Vienna. 2018.
 20. Carlsson A., Shepherd M., Ellard S., Weedon M., Lernmark Å., Forsander G., Colclough K., Brahim Q., Valtonen-Andre C., Ivarsson S.A., Elding Larsson H., Samuelsson U., Örtqvist E., Groop L., Ludvigsson J., Marcus C., Hattersley A.T. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): 82–9. DOI: 10.2337/dc19-0747.
 21. Dabelea D., Dolan L.M., D'Agostino R.Jr., Hernandez A.M., McAteer J.B., Hamman R.F., Mayer-Davis E.J., Marcovina S., Lawrence J.M., Pihoker C., Florez J.C. Association testing of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in multi-ethnic youth. *Diabetologia*. 2011; 54(3): 535–9. DOI: 10.1007/s00125-010-1982-7.
 22. Dabelea D., Mayer-Davis E.J., Saydah S., Imperatore G., Linder B., Divers J., Bell R., Badaru A., Talton J.W., Crume T., Liese A.D., Merchant A.T., Lawrence J.M., Reynolds K., Dolan L., Liu L.L., Hamman R.F. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014; 311(17): 1778–86. DOI: 10.1001/jama.2014.3201.
 23. Duggirala R., Blangero J., Almasy L. Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age at onset to a genetic location on chromosome 10q in Mexican Americans. *Am J Hum Genet*. 1999; 64(4): 1127–1140. DOI:10.1086/302316.
 24. Eppens M.C., Craig M.E., Cusumano J., Hing S., Chan A.K., Howard N.J., Silink M., Donaghue K.C. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(6): 1300–6. DOI: 10.2337/dc05-2470.
 25. Geer E.B., Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gender medicine. Official Journal of the Partnership for Gender-specific Medicine at Columbia University*. 2009; 6: 60–75. DOI: 10.1016/j.genm.2009.02.002.
 26. Gokulakrishnan K., Aravindhan V., Amutha A., Abhijit S., Ranjani H., Anjana R.M., Unnikrishnan R., Miranda P., Narayan K.M., Mohan V. Serum adiponectin helps to differentiate type 1 and type 2 diabetes among young Asian Indians. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15(8): 696–702. DOI: 10.1089/dia.2012.0306.
 27. Gortmaker S.L., Must A., Perrin J.M., Sobol A.M., Dietz W.H. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 1008–12. DOI: 10.1056/NEJM199309303291406.
 28. Hajny S., Christoffersen M., Dalila N., Nielsen L.B., Tybjærg-Hansen A., Christoffersen C. Apolipoprotein M and Risk of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(9): dgaa433. DOI: 10.1210/clinem/dgaa433.
 29. Hotu S., Carter B., Watson P.D., Cutfield W.S., Cundy T. Increasing prevalence of type 2 diabetes in adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2004; 40(4): 201–4. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2004.00337.x.
 30. Hu Y.W., Zheng L., Wang Q. Characteristics of apolipoprotein M and its relation to atherosclerosis and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801(2): 100–5. DOI: 10.1016/j.bbali.2009.10.013.
 31. Imperatore G., Boyle J.P., Thompson T.J., Doug C., Dabelea D., Richard F. H., Jean M. L., Angela D.L., Lenina L.L., Elizabeth J. M.-D., Beatriz L.R., Standiford D. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care*. 2012; 35(12): 2515–20. DOI: 10.2337/dc12-0669.
 32. Jeffery A.N., Metcalf B.S., Hosking J., Streeter A.J., Voss L.D., Wilkin T.J. Age before stage: insulin resistance rises before the onset of puberty: a 9-year longitudinal study. *Diabetes Care*. 2012; 35(3): 536–41. DOI:10.2337/dc11-1281.
 33. Kershner A.K., Daniels S.R., Imperatore G., Palla S.L., Pettitt D.B., Pettitt D.J., Marcovina S., Dolan L.M., Hamman R.F., Liese A.D., Pihoker C., Rodriguez B.L. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr*. 2006; 149(3): 314–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.04.065.
 34. Kitagawa T., Owada M., Urakami T., Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr* 1998; 37: 111–5. DOI: 10.1177/000992289803700208.

35. Kramer M.S., Matush L., Vanilovich I., Platt R.W., Bogdanovich N., Sevkovskaya Z., Dzikovich I., Shishko G., Collet J.P., Martin R.M., Smith G.D., Gillman M.W., Chalmers B., Hodnett E., Shapiro S. A randomized breast-feeding promotion intervention did not reduce child obesity in Belarus. *J Nutr.* 2009; 139(2): 417–21. DOI: 10.3945/jn.108.097675.
36. Lammi N., Blomstedt P.A., Moltchanova E., Eriksson J.G., Tuomilehto J., Karvonen M. Perinatal risk factors in young adult-onset type 1 and type 2 diabetes — a population-based case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88(4): 468–674. DOI: 10.1080/00016340902759101.
37. Lewy V.D., Danadian K., Witchel S.F., Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr.* 2001; 138(1): 38–44. DOI: 10.1186/1477-7827-8-142.
38. Memon A.A., Bennet L., Zöller B., Wang X., Palmér K., Dahlbäck B., Sundquist J., Sundquist K. The association between apolipoprotein M and insulin resistance varies with country of birth. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24(11): 1174–80. DOI:10.1016/j.numecd.2014.05.007.
39. Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Chaovarindr U., Coustan D.R., Hadden D.R., McCance D.R., Hod M., McIntyre H.D., Oats J.J., Persson B., Rogers M.S., Sacks D.A. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008; 358(19): 1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943.
40. Morris M.R., Ludwar B.Ch., Swingle E., Mamo M.N., Shubrook J.H. A New Method to Assess Asymmetry in Fingerprints Could Be Used as an Early Indicator of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2016; 10(4): 864–71. DOI: 10.1177/1932296816629984.
41. Mughal S.A., Park R., Nowak N., Gloyn A.L., Karpe F., Matile H., Malecki M.T., McCarthy M.I., Stoffel M., Owen K.R. Apolipoprotein M can discriminate HNF1A-MODY from Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2013; 30(2): 246–50. DOI: 10.1111/dme.12066.
42. Ohlsson C., Bygdell M., Nethander M., Kindblom J.M. Early puberty and risk for type 2 diabetes in men. *Diabetologia.* 2020; 63(6): 1141–50. DOI: 10.1007/s00125-020-05121-8.
43. Peixoto-Barbosa R., Reis A.F., Giuffrida F.M.A. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12: 50. DOI:10.1186/s13098-020-00557-9.
44. Plagemann A., Harder T., Franke K., Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2002; 25(1): 16–22. DOI: 10.2337/diacare.25.1.16.
45. Plomgaard P., Dullaart R.P., de Vries R., Groen A.K., Dahlbäck B., Nielsen L.B. Apolipoprotein M predicts pre-beta-HDL formation: studies in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *J Intern Med.* 2009; 266(3): 258–67. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02095.x.
46. Rami B., Schober E., Nachbauer E., Waldhör T. Austrian Diabetes Incidence Study Group. Type 2 diabetes mellitus is rare but not absent in children under 15 years of age in Austria. *Eur J Pediatr.* 2003; 162(12): 850–2. DOI: 10.1007/s00431-003-1323-7.
47. Richter S., Shih D.Q., Pearson E.R., Wolfrum C., Fajans S.S., Hattersley A.T., Stoffel M. Regulation of apolipoprotein M gene expression by MODY3 gene hepatocyte nuclear factor-1alpha: haploinsufficiency is associated with reduced serum apolipoprotein M levels. *Diabetes.* 2003; 52(12): 2989–95. DOI: 10.2337/diabetes.52.12.2989.
48. Shields B.M., McDonald T.J., Ellard S., Campbell M.J., Hyde C., Hattersley A.T. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia.* 2012; 55(5): 1265–72. DOI: 10.1007/s00125-011-2418-8.
49. Skąła-Zamorowska E., Deja G., Borowiec M., Fendler W., Małachowska B., Kamińska H., Wyka K., Młynarski W., Jarosz-Chobot P. Markery reakcji humorальной w cukrzycy GCK MODY [Humoral response markers in GCK MODY]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2016; 22(3). DOI: 10.18544/PEDM-22.03.0056.
50. Steinberger J., Moran A., Hong C.P., Jacobs D.R. Jr., Sinaiko A.R. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr.* 2001; 138(4): 469–73. DOI: 10.1067/mpd.2001.112658.
51. Taveras E.M., Rifas-Shiman S.L., Oken E., Gundersen E.P., Gillman M.W. Short sleep duration in infancy and risk of childhood overweight. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162(4): 305–11. DOI: 10.1001/archpedi.162.4.305.
52. Thiering E., Brüske I., Kratzsch J., Thiery J., Sausenthaler S., Meisinger C., Koletzko S., Bauer C.P., Schaaf B., von Berg A., Berdel D., Lehmann I., Herbarth O., Krämer U., Wichmann H.E., Heinrich J. GINIplus and LISApplus Study Groups. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and development of insulin resistance in 10 year old children. *Int J Hyg Environ Health.* 2011; 214(5): 361–8. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.04.004.
53. Urrutia I., Martínez R., López-Euba T., Velayos T., Martínez de LaPiscina I., Bilbao J.R., Rica I., Castaño L. Spanish Group for the Study of MODY and Type 1 diabetes. Lower Frequency of HLA-DRB1 Type 1 Diabetes Risk Alleles in Pediatric Patients with MODY. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169389. DOI: 10.1371/journal.pone.0169389.
54. Wei J.N., Sung F.C., Li C.Y., Chang C.H., Lin R.S., Lin C.C., Chiang C.C., Chuang L.M. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. *Diabetes Care.* 2003; 26(2): 343–8. DOI: 10.2337/diacare.26.2.343.

55. Yokoyama H., Okudaira M., Otani T., Takaike H., Miura J., Saeki A., Uchigata Y., Omori Y. Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care*. 1997; 20(5): 844–7. DOI: 10.2337/diacare.20.5.844.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Remizov O.V., Peterkova V.A. Sakharnyy diabet 2 tipa u detey i podrostkov. [Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents]. *Sakharnyy diabet*. 2001; 4: 26–31. (in Russian).
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Laptev D.N., Andrianova Ye.A., Shirayeva T.Yu. Sakharnyy diabet u detey i podrostkov po dannym Federal'nogo registra Rossiyskoy Federatsii: dinamika osnovnykh epidemiologicheskikh kharakteristik za 2013–2016 gg. [Diabetes mellitus in children and adolescents according to the Federal Register of the Russian Federation: dynamics of the main epidemiological characteristics for 2013–2016]. *Sakharnyy diabet*. 2017; 6: 392–402. DOI: 10.14341/DM9460 (in Russian).
3. Demidova T.Yu. Ozhireniye i insulinorezistentnost'. [Obesity and insulin resistance]. *Trudnyy patsiyent*. 2006; 7: 25–8. (in Russian).
4. Zil'berman L.I., Kurayeva T.L., Peterkova V.A. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu monogennykh form sakharnogo diabeta u detey i podrostkov. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of monogenic forms of diabetes mellitus in children and adolescents]. *Endokrinologicheskiye aspekty v pediatrii*. Moscow; 2013. (in Russian).
5. Zil'berman L.I., Kurayeva T.L., Peterkova V.A. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sakharnogo diabeta 2-go tipa u detey i podrostkov. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents]. *Problemy endokrinologii*. 2014; 5: 57–68. (in Russian).
6. Islamova K.F., Kaplina A.V., Shabalova N.N., Plotnikova Ye.V., Medinskaya K.A. Rannyaya diagnostika insulinorezistentnosti u detey s razlichnymi tipami zaderzhki vnutritrobnogo razvitiya. [Early diagnosis of insulin resistance in children with various types of intrauterine growth retardation]. *Pediatr*. 2019; 1: 21–8. DOI:10.17816/PED10121-28. (in Russian).
7. Liss V.L., Nagornaya I.I., Nikolayeva L.V. i dr. Diagnostika i lecheniye endokrinnykh zabolevaniy u detey i podrostkov. [Diagnostics and treatment of endocrine diseases in children and adolescents]. *Pod redaktsiyey N.P. Shabalova*. Moscow; 2003. (in Russian).
8. Peterkova V.A., Remizov O.V. Ozhireniye v detskom vozraste. [Obesity in childhood]. *Ozhireniye i metabolizm*. 2004; 1: 17–23. (in Russian).
9. Peterkova V.A., Vasyukova O.V. K voprosu o novoy klassifikatsii ozhireniya u detey i podrostkov. [On the issue of a new classification of obesity in children and adolescents]. *Probl. endokr*. 2015; 2: 39–44. (in Russian).
10. Soprun L.A., Utekhin V.I., Gvozdetkiy A.N. i dr. Antropogennyye faktory okruzhayushchey sredy kak triggeryy sakharnogo diabeta 1-go tipa u detey. [Anthropogenic environmental factors as triggers of type 1 diabetes mellitus in children]. *Pediatr*. 2020; 11(2): 57–65. DOI: 10.17816/PED11257-65. (in Russian).
11. Strukov Ye.L., Pokhlebkina A.A. Sakharnyy diabet. Nekotoryye sovremennyye epidemiologicheskiye, geneticheskiye i ontogeneticheskiye aspekty. [Diabetes mellitus. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects]. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik*. 2020; 2(3): 42–8. (in Russian).
12. Yakusheva M.Yu., Sarapul'tsev P.A., Dmitriyev A.N., Sarapul'tsev A.P., Trel'skaya N.Yu. Differentsial'naya diagnostika individual'noy predraspolozhennosti k razvitiyu sakharnogo diabeta 1-go i 2-go tipov. [Differential diagnosis of individual predisposition to the development of type 1 and 2 diabetes mellitus]. *Vestnik RUDN*. 2008; 8: 237–41. (in Russian).
13. Alyafei F., Soliman A., Alkhalaf F., Sabt A., De Sanctis V., Waseef R., Elsayed N. Incidence of type 1 and type 2 diabetes, between 2012–2016, among children and adolescents in Qatar. *Acta Biomed*. 2018; 89: 7–10. DOI: 10.23750/abm.v89iS4.7360.
14. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000; 105: 671–80.
15. Barker A., Sharp S.J., Timpson N.J., Bouatia-Naji N., Warrington N.M., Kanoni S., Beilin L.J., Brage S., Deloukas P., Evans D.M., Grontved A., Hassanali N., Lawlor D.A., Lecoeur C., Loos R.J., Lye S.J., McCarthy M.I., Mori T.A., Ndiaye N.C., Newnham J.P., Ntalla I., Pennell C.E., St Pourcain B., Prokopenko I., Ring S.M., Sattar N., Visvikis-Siest S., Dedoussis G.V., Palmer L.J., Froguel P., Smith G.D., Ekelund U., Wareham N.J., Langenberg C. Association of genetic Loci with glucose levels in childhood and adolescence: a meta-analysis of over 6,000 children. *Diabetes*. 2011; 60(6): 1805–12. DOI: 10.2337/db10-1575.
16. Bektas A., Hughes J.N., Warram J.H., Krolewski A.S., Doria A. Type 2 diabetes locus on 12q15. Further mapping and mutation screening of two candidate genes. *Diabetes*. 2001; 50(1): 204–8. DOI: 10.2337/diabetes.50.1.204.
17. Bell J.F., Zimmerman F.J. Shortened nighttime sleep duration in early life and subsequent childhood obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164(9): 840–5. DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.143.
18. Bernardo L., Bahl, Rajiv, Martinés, Carlos J., Victoria, Cesar G. & World Health Organization. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic review and meta-analyses. 2007: 25–35.
19. Breda J. Latest WHO data on child obesity shows that southern European countries have the highest rate of

- childhood obesity. 11th Meeting on the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Austria. Vienna. 2018.
20. Carlsson A., Shepherd M., Ellard S., Weedon M., Lernmark Å., Forsander G., Colclough K., Brahim Q., Valtonen-Andre C., Ivarsson S.A., Elding Larsson H., Samuelsson U., Örtqvist E., Groop L., Ludvigsson J., Marcus C., Hattersley A.T. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): 82–9. DOI: 10.2337/dc19-0747.
 21. Dabelea D., Dolan L.M., D’Agostino R. Jr., Hernandez A.M., McAteer J.B., Hamman R.F., Mayer-Davis E.J., Marcovina S., Lawrence J.M., Pihoker C., Florez J.C. Association testing of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in multi-ethnic youth. *Diabetologia*. 2011; 54(3): 535–9. DOI: 10.1007/s00125-010-1982-7.
 22. Dabelea D., Mayer-Davis E.J., Saydah S., Imperatore G., Linder B., Divers J., Bell R., Badaru A., Talton J.W., Crume T., Liese A.D., Merchant A.T., Lawrence J.M., Reynolds K., Dolan L., Liu L.L., Hamman R.F. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014; 311(17): 1778–86. DOI: 10.1001/jama.2014.3201.
 23. Duggirala R., Blangero J., Almasy L. Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age at onset to a genetic location on chromosome 10q in Mexican Americans. *Am J Hum Genet*. 1999; 64(4): 1127–1140. DOI:10.1086/302316.
 24. Eppens M.C., Craig M.E., Cusumano J., Hing S., Chan A.K., Howard N.J., Silink M., Donaghue K.C. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(6): 1300–6. DOI: 10.2337/dc05-2470.
 25. Geer E.B., Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gender medicine. Official Journal of the Partnership for Gender-specific Medicine at Columbia University*. 2009; 6: 60–75. DOI: 10.1016/j.genm.2009.02.002.
 26. Gokulakrishnan K., Aravindhan V., Amutha A., Abhijit S., Ranjani H., Anjana R.M., Unnikrishnan R., Miranda P., Narayan K.M., Mohan V. Serum adiponectin helps to differentiate type 1 and type 2 diabetes among young Asian Indians. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15(8): 696–702. DOI: 10.1089/dia.2012.0306.
 27. Gortmaker S.L., Must A., Perrin J.M., Sobol A.M., Dietz W.H. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med*. 1993; 329(14): 1008–12. DOI: 10.1056/NEJM199309303291406.
 28. Hajny S., Christoffersen M., Dalila N., Nielsen L.B., Tybjærg-Hansen A., Christoffersen C. Apolipoprotein M and Risk of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(9): dgaa433. DOI: 10.1210/clinem/dgaa433.
 29. Hotu S., Carter B., Watson P.D., Cutfield W.S., Cundy T. Increasing prevalence of type 2 diabetes in adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2004; 40(4): 201–4. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2004.00337.x.
 30. Hu Y.W., Zheng L., Wang Q. Characteristics of apolipoprotein M and its relation to atherosclerosis and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801(2): 100–5. DOI: 10.1016/j.bbali.2009.10.013.
 31. Imperatore G., Boyle J.P., Thompson T.J., Doug C., Dabelea D., Richard F. H., Jean M. L., Angela D. L., Lenna L.L., Elizabeth J. M.-D., Beatriz L.R., Standiford D. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged <20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care*. 2012; 35(12): 2515–20. DOI: 10.2337/dc12-0669.
 32. Jeffery A.N., Metcalf B.S., Hosking J., Streeter A.J., Voss L.D., Wilkin T.J. Age before stage: insulin resistance rises before the onset of puberty: a 9-year longitudinal study. *Diabetes Care*. 2012; 35(3): 536–41. DOI:10.2337/dc11-1281.
 33. Kershner A.K., Daniels S.R., Imperatore G., Palla S.L., Pettitt D.B., Pettitt D.J., Marcovina S., Dolan L.M., Hamman R.F., Liese A.D., Pihoker C., Rodriguez B.L. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr*. 2006; 149(3): 314–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.04.065.
 34. Kitagawa T., Owada M., Urakami T., Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr*. 1998; 37: 111–5. DOI: 10.1177/000992289803700208.
 35. Kramer M.S., Matush L., Vanilovich I., Platt R.W., Bogdanovich N., Sevkovskaya Z., Dzikovich I., Shishko G., Collet J.P., Martin R.M., Smith G.D., Gillman M.W., Chalmers B., Hodnett E., Shapiro S. A randomized breast-feeding promotion intervention did not reduce child obesity in Belarus. *J Nutr*. 2009; 139(2): 417–21. DOI: 10.3945/jn.108.097675.
 36. Lammi N., Blomstedt P.A., Moltchanova E., Eriksson J.G., Tuomilehto J., Karvonen M. Perinatal risk factors in young adult-onset type 1 and type 2 diabetes — a population-based case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(4): 468–674. DOI: 10.1080/00016340902759101.
 37. Lewy V.D., Danadian K., Witchel S.F., Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr*. 2001; 138(1): 38–44. DOI: 10.1186/1477-7827-8-142.
 38. Memon A.A., Bennet L., Zöller B., Wang X., Palmér K., Dahlbäck B., Sundquist J., Sundquist K. The association between apolipoprotein M and insulin resistance varies with country of birth. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24(11): 1174–80. DOI:10.1016/j.numecd.2014.05.007.
 39. Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., Trimble E.R., Chaovarindr U., Coustan D.R., Hadden D.R., McCance D.R., Hod M., McIntyre H.D., Oats J.J., Persson B., Rogers M.S., Sacks D.A. Hyperglycemia and

- adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008; 358(19): 1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943.
40. Morris M.R., Ludwar B.Ch., Swingle E., Mamo M.N., Shubrook J.H. A New Method to Assess Asymmetry in Fingerprints Could Be Used as an Early Indicator of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2016; 10(4): 864–71. DOI: 10.1177/1932296816629984.
 41. Mughal S.A., Park R., Nowak N., Gloyn A.L., Karppe F., Matile H., Malecki M.T., McCarthy M.I., Stoffel M., Owen K.R. Apolipoprotein M can discriminate HNF1A-MODY from Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2013; 30(2): 246–50. DOI: 10.1111/dme.12066.
 42. Ohlsson C., Bygdell M., Nethander M., Kindblom J.M. Early puberty and risk for type 2 diabetes in men. *Diabetologia.* 2020; 63(6): 1141–50. DOI: 10.1007/s00125-020-05121-8.
 43. Peixoto-Barbosa R., Reis A.F., Giuffrida F.M.A. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol Metab Syndr.* 2020; 12: 50. DOI:10.1186/s13098-020-00557-9.
 44. Plagemann A., Harder T., Franke K., Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2002; 25(1): 16–22. DOI: 10.2337/diacare.25.1.16.
 45. Plomgaard P., Dullaart R.P., de Vries R., Groen A.K., Dahlbäck B., Nielsen L.B. Apolipoprotein M predicts pre-beta-HDL formation: studies in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. *J Intern Med.* 2009; 266(3): 258–67. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02095.x.
 46. Rami B., Schober E., Nachbauer E., Waldhör T. Austrian Diabetes Incidence Study Group. Type 2 diabetes mellitus is rare but not absent in children under 15 years of age in Austria. *Eur J Pediatr.* 2003; 162(12): 850–2. DOI: 10.1007/s00431-003-1323-7.
 47. Richter S., Shih D.Q., Pearson E.R., Wolfrum C., Fajans S.S., Hattersley A.T., Stoffel M. Regulation of apolipoprotein M gene expression by MODY3 gene hepatocyte nuclear factor-1alpha: haploinsufficiency is associated with reduced serum apolipoprotein M levels. *Diabetes.* 2003; 52(12): 2989–95. DOI: 10.2337/diabetes.52.12.2989.
 48. Shields B.M., McDonald T.J., Ellard S., Campbell M.J., Hyde C., Hattersley A.T. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia.* 2012; 55(5): 1265–72. DOI: 10.1007/s00125-011-2418-8.
 49. Skała-Zamorowska E., Deja G., Borowiec M., Fendler W., Małachowska B., Kamińska H., Wyka K., Młynarski W., Jarosz-Chobot P. Markery reakcji humoralnej w cukrzycy GCK MODY [Humoral response markers in GCK MODY]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2016; 22(3). DOI: 10.18544/PEDM-22.03.0056.
 50. Steinberger J., Moran A., Hong C.P., Jacobs D.R. Jr., Sinaike A.R. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr.* 2001; 138(4): 469–73. DOI: 10.1067/mpd.2001.112658.
 51. Taveras E.M., Rifas-Shiman S.L., Oken E., Gunderson E.P., Gillman M.W. Short sleep duration in infancy and risk of childhood overweight. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162(4): 305–11. DOI: 10.1001/archpedi.162.4.305.
 52. Thiering E., Brüske I., Kratzsch J., Thiery J., Sausenthaler S., Meisinger C., Koletzko S., Bauer C.P., Schaaf B., von Berg A., Berdel D., Lehmann I., Herbarth O., Krämer U., Wichmann H.E., Heinrich J. GINIplus and LISApplus Study Groups. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and development of insulin resistance in 10 year old children. *Int J Hyg Environ Health.* 2011; 214(5): 361–8. DOI: 10.1016/j.ijheh.2011.04.004.
 53. Urrutia I., Martínez R., López-Euba T., Velayos T., Martínez de LaPiscina I., Bilbao J.R., Rica I., Castaño L. Spanish Group for the Study of MODY and Type 1 diabetes. Lower Frequency of HLA-DRB1 Type 1 Diabetes Risk Alleles in Pediatric Patients with MODY. *PLoS One.* 2017; 12(1): e0169389. DOI: 10.1371/journal.pone.0169389.
 54. Wei J.N., Sung F.C., Li C.Y., Chang C.H., Lin R.S., Lin C.C., Chiang C.C., Chuang L.M. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in taiwan. *Diabetes Care.* 2003; 26(2): 343–8. DOI: 10.2337/diacare.26.2.343.
 55. Yokoyama H., Okudaira M., Otani T., Takaike H., Miura J., Saeki A., Uchigata Y., Omori Y. Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care.* 1997; 20(5): 844–7. DOI: 10.2337/diacare.20.5.844.