

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2020.— № 2.— С. 39—52.

Консенсус керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018 р. Визначення, епідеміологія та класифікація діабету у дітей та підлітків Частина 1

Mayer-Davis E.J., Kahkoska A.R., Jefferies C., Dabelea D., Balde N., Gong C.X., Aschner P., Craig M.E.
Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2018;19 (Suppl. 27):7-19. DOI: <http://doi.org/10.1111/pedi.12773>

1. ЩО НОВОГО?

- Виявлені дані свідчать про те, що тенденції захворюваності на діабет 1 типу значно відрізняються залежно від країни.
- Нещодавні дослідження асоціації геномів і секвенування еному/екзому розширили клінічне розуміння моногенних форм діабету, які відрізняються від основних класів діабету 1 типу і діабету 2 типу.
- Ґрунтуючись на варіантах ключових генів, пов'язаних з діабетом 1 типу, також досліджено комбіновані показники генетичного ризику діабету 1 типу як нові інструменти для диференціації діабету 1 типу від моногенного діабету та діабету 2 типу.

2. РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Діагностичні критерії всіх типів діабету у дітей та підлітків ґрунтуються на лабораторному вимірюванні рівня глюкози в плазмі крові (ГПК) та наявності або відсутності симптомів (Е). Визначення ГПК за допомогою глюкометра не слід застосовувати для діагностики діабету (Е). Помітне підвищення рівня ГПК підтверджує діагноз діабету, зокрема глікемію при випадковому вимірюванні $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) або ГПК натще $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл) у разі явних симптомів.
- Якщо в крові або сечі підвищений вміст кетонів, то лікування є терміновим, і дитину слід того ж

дня направити до фахівця з діабету, щоб уникнути розвитку кетоацидозу (А).

- Діагноз діабету не має ґрунтуватися лише на рівні ГПК за відсутності явних симптомів. Якщо діагноз сумнівний, то можна продовжити спомоніторинг ГПК натще, та/або через 2 год після їди та/або перорального глюкозолерантного тесту (ПГТТ) (Е). Однак ПГТТ не потрібен і його не слід проводити, якщо діабет можна діагностувати, використовуючи вимірювання ГПК натще випадкове або постпрандіальне, оскільки це може призвести до надмірної гіперглікемії (Е).
- Гіперглікемія, виявлена в умовах стресу, таких як гостра інфекція, травма, хірургічне втручання, дихальний дистрес, циркуляторний або інший стрес, може бути тимчасовою і потребує лікування, але не може сама по собі вважатися діагностичним критерієм діабету (Е).
- Наявність інших типів діабету слід урахувати у дитини, яка має негативні діабетичні автоантитіла та (В):
 - автосомно-домінантний сімейний анамнез діабету (діабет дорослого типу в молодих (MODY));
 - вік менше 12 міс, особливо в перші 6 міс життя (неонатальний цукровий діабет);
 - помірну гіперглікемію натще (5,5–8,5 ммоль/л (100–150 мг/дл)), особливо у молодому віці, без ожиріння і без симптомів діабету;

Стаття надійшла до редакції 13 травня 2020 р.

- тривалий період «медового місяця» понад 1 рік або незвично низька потреба в інсуліні < 0,5 ОД/ кг маси тіла на добу через 1 рік діабету;
- супутні стани, такі як глухота, атрофія зорового нерва або синдромні ознаки (мітохондріальна хвороба);
- історію впливу лікарських препаратів, які, як відомо, токсичні для β-клітин або спричиняють інсулінорезистентність (наприклад, імуносупресивні препарати, такі як такролімус або циклоспорин, глюкокортикоїди або деякі антидепресанти) [1].
- Диференціювання 1 і 2 типу, моногенного та інших форм діабету має важливе значення як для лікування, так і для навчання (E). До діагностичних методів, які можуть допомогти підтвердити тип діабету, якщо діагноз неясний, належать:
 - діабет-асоційовані автоантитіла: антитіла до декарбоксилази глутамінової кислоти 65 (GAD), автоантитіл до тирозин-фосфатази острівкового антигену 2 (AI2), автоантитіл до інсуліну (IAA), автоантитіл до β-клітинного специфічного цинкового транспортеру 8 (ZnT8). Наявність одного з таких антитіл підтверджує діагноз діабету 1 типу (A).
- Молекулярно-генетичне тестування може допомогти визначити діагноз та лікування дітей з підозрою на моногенний діабет. Його слід проводити лише тим, у кого він, імовірно, наявний за клінічними ознаками (E).

3. ВИЗНАЧЕННЯ ТА ОПИС

Термін «цукровий діабет» описує комплекс метаболічних порушень, який характеризується хронічною гіперглікемією, котра виникає внаслідок дефектів секреції інсуліну та/або дії інсуліну. Недостатня секреція інсуліну та/або зменшена відповідь тканин на інсулін у різних комбінаціях призводять до дефіциту впливу інсуліну на тканини-мішені, що спри-

чиняє порушення вуглеводного, жирового та білкового обміну. Порушення секреції та/або дії інсуліну може співіснувати у одного пацієнта [2, 3].

Хоча етіологія діабету неоднорідна, більшість випадків цукрового діабету можна розділити на дві великі етіопатогенетичні категорії (обговорені далі детальніше): діабет 1 типу, який характеризується насамперед дефіцитом секреції інсуліну, або діабет 2 типу, котрий є результатом поєднання резистентності до дії інсуліну та неадекватної компенсаторної секреції інсуліну у відповідь на ступінь резистентності до нього. Хоча діабет 1 типу залишається найпоширенішою формою діабету у молодих осіб у багатьох групах населення, особливо тих, які мають європейське походження, діабет 2 типу стає важливішою проблемою системи охорони здоров'я у світі у дітей окремих етнічних груп з високим ризиком його розвитку, а також у хворих з ожирінням тяжкого ступеня [4, 5] (див. рекомендації ISPAD щодо діабету 2 типу) [6].

4. ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ ДІАБЕТУ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

Діагностичні критерії діабету ґрунтуються на вимірюванні рівня глюкози в крові та наявності чи відсутності симптомів [2, 7]. Для діагностики діабету можна застосовувати різні методи (табл. 1), а за відсутності однозначної гіперглікемії діагноз має бути підтверджений повторним тестуванням.

- Діабет у молодих осіб зазвичай виявляється характерними симптомами, такими як поліурія, полідипсія, ніктурія, енурез, втрата маси тіла, які можуть супроводжуватися поліфагією, порушенням поведінки, зокрема зниженням успішності навчання в школі та погіршенням зору. Хронічна гіперглікемія також може супроводжуватися відставанням у рості та схильністю до певних інфекцій.
- У найтяжчому випадку може розвинутися кетоацидоз або (рідше) гіперосмолярний синдром

Таблиця 1

Критерії діагностики цукрового діабету

1. Класичні симптоми діабету або гіперглікемічного кризу з концентрацією глюкози в плазмі крові $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) або
2. Глюкоза в плазмі натще $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл). Стан натще визначають як відсутність споживання їди впродовж принаймні 8 год ^a або
3. За 2 год після глюкозного навантаження $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) під час ПГТта Дослідження слід проводити з використанням глюкозного навантаження, еквівалентного 75 г безводної глюкози, розчиненої у воді, або 1,75 г/кг маси тіла, але не більше ніж 75 г або
4. HbA1c $\geq 6,5$ % ^b Дослідження слід проводити в лабораторії з використанням методу, сертифікованого NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) і стандартизованого для дослідження DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

^a За відсутності однозначної гіперглікемії діагноз діабету на основі цих критеріїв має бути підтверджений повторним тестуванням.

^b Значення < 6,5 % не виключає діабет, діагностований за допомогою тестів на глюкозу. Роль HbA1c у діагностиці діабету 1 типу у дітей незрозуміла.

без кетозу, який призведе до ступору, коми та, за відсутності ефективного лікування, смерті.

- За наявності симптомів, вимірювання рівня глюкози та кетонів за допомогою домашнього глюкометра або тестування сечі на наявність глікозурії та кетонурії є простим і чутливим інструментом скринінгу. Якщо рівень ГПК підвищений, то необхідне оперативне звернення до центру чи установи, яка має досвід роботи з дітьми, хворими на діабет. Спеціально очікувати ще один день, щоб підтвердити гіперглікемію, не потрібно. Якщо в крові чи сечі є кетони, то необхідне термінове лікування, оскільки кетоацидоз може швидко розвиватися.
- Для підтвердження діагнозу потрібно звичайне вимірювання ГПК. Це має ґрунтуватись на лабораторній оцінці глюкозооксидази, а не на моніторингу вмісту глюкози в капілярній крові (див. табл. 1 щодо діагностичних критеріїв глюкози в крові натще та після їди).
- Випадки, коли діагноз діабету може бути неясним:
 - відсутність симптомів, наприклад, гіперглікемія, виявлена випадково або у дітей, які беруть участь у скринінгових дослідженнях;
 - наявність легких/атипових симптомів діабету;
 - гіперглікемія, виявлена в умовах гострого інфекційного, травматичного, циркуляторного чи іншого стресу, який може бути тимчасовим, не має розглядатися як підтвердження діабету.

У цих ситуаціях діагноз діабету не має ґрунтуватись на одноразовому визначенні концентрації ГПК. Для підтвердження діагнозу може знадобитися тривале спостереження за допомогою визначення глікемії натще та постпрандіальної глікемії та/або ПГТТ:

- ПГТТ не слід проводити, якщо діабет можна діагностувати, використовуючи вимірювання ГПК натще, випадкові або постпрандіальні критерії, оскільки внаслідок тесту може розвинути надмірна гіперглікемія. Його рідко застосовують при встановленні діагнозу діабету 1 типу в дитячому та підлітковому віці, але він може бути корисним для діагностики інших форм, таких як діабет 2 типу, моногенний діабет або діабет, пов'язаний з муковісцидозом (ДПМВ). Якщо сумніви залишаються, до встановлення діагнозу слід проводити періодично повторний ПГТТ.

Глікований гемоглобін (HbA1c) можна використовувати як діагностичний тест на діабет за умови, що проводяться тести щодо забезпечення якості та аналізи, стандартизовані щодо критеріїв, які відповідають міжнародним референтним значенням, і за відсутності умов, які б перешкождали його точному вимірюванню [3, 8]. Більше того, валідність HbA1c як міри середнього рівня глюкози є складною в умовах гемоглобінопатій, деяких форм анемії або будь-якого іншого стану, який

впливає на нормальну циркуляцію еритроцитів. Ці умови можуть бути наслідком етнічного та географічного поширення. Врахування дефіциту заліза та анемії є критичним у такому регіоні, як Китай, де оцінка поширеності діабету за допомогою HbA1c може спричинити заниження серед жінок з дефіцитом заліза та завищення серед чоловіків з анемією [9]. Для станів із порушенням тривалості життя еритроцитів, таких як анемії внаслідок гемолізу та дефіциту заліза, а також муковісцидоз, для діагностики діабету слід використовувати лише критерії щодо рівня глюкози [3, 10]. Однак в когортних дослідженнях групи ризику підвищення рівня HbA1c в межах норми часто спостерігається серед осіб, які згодом прогресують до діабету 1 типу [11].

5. ПОРУШЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ГЛЮКОЗИ ТА ПОРУШЕННЯ ГЛІКЕМІЇ НАТЩЕ

Порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і порушення глікемії натще (ПГН) [3] є проміжними стадіями порушеного обміну вуглеводів між нормальним гомеостазом глюкози та діабетом. ПГН і ПТГ не є взаємозамінними і представляють різні порушення регуляції обміну глюкози або різні стадії прогресування дисглікемії. ПГН свідчить про порушення вуглеводного обміну в базальному стані, тоді як ПТГ — це динамічний показник порушення обміну вуглеводів після стандартизованого навантаження глюкозою. ПГН і ПТГ самі по собі не є клінічними діагнозами. Пацієнтів з ПГН та/або ПТГ називають хворими з «предіабетом», що вказує на відносно високий ризик розвитку у них діабету та серцево-судинних захворювань, особливо за наявності ожиріння [12]. Діагностичні критерії предіабету та діабету в дітей, зокрема рівень глюкози в плазмі крові натще (ГПН), ПГТТ і HbA1c 5,7–6,4 % (39–47 ммоль/моль), вивчено менше, ніж у дорослих [13].

ПГН та ПТГ можуть бути пов'язані з метаболічним синдромом, ознаками якого є ожиріння (зокрема абдомінальне або вісцеральне), дисліпідемія (високий рівень тригліцеридів та/або низький вміст ліпопротеїдів високої густини) та гіпертензія. ПГН і ПТГ можуть спостерігатись як проміжні стадії при будь-якому із захворювань, наведених у табл. 2, але вважаються основними порушеннями, зазвичай пов'язаними з патогенезом діабету 2 типу.

Особи, які відповідають критеріям ПТГ або ПГН, можуть бути еуглікемічними у повсякденному житті, про що свідчить нормальний або майже нормальний рівень HbA1c, а в осіб з ПТГ гіперглікемія може виявлятися лише при проведенні ПГТТ.

Категорії ГПН:

- < 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) — нормальний рівень глюкози натще;
- 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/дл) — ПГН;

Таблиця 2

Етіологічна класифікація діабету

I. 1 тип

Руйнування β-клітин зазвичай призводить до абсолютного дефіциту інсуліну імуніопосередковані (характеризуються наявністю одного або декількох аутоімунних маркерів (IAA, GAD, IA-2, ZnT8) Ідіопатичний

II. 2 тип

Резистентність до інсуліну з відносною недостатністю інсуліну та наступною гіперглікемією

III. Інші специфічні типи

A. Поширені форми моногенного діабету^a

MODY
HNF4-A MODY
GCK-MODY
HNF1A-MODY
HNF1B-MODY
Неонатальний діабет
KCNJ11
INS
ABCC8
6q24 (PLAGL1, HMA1)
GATA6
EIF2AK3
FOXP3

B. Генетичні дефекти дії інсуліну

INSR
Вроджена генералізована ліподистрофія
Сімейна часткова ліподистрофія
PIK3R1 (синдром SHORT)

C. Екзогенні захворювання підшлункової залози

Панкреатит
Травма/панкреатектомія
Неоплазія
Діабет унаслідок муковісцидозу
Гемохроматоз
Посттрансфузійний надлишок заліза

D. Ендокринопатії

Акромегалія
Синдром Кушинга
Гіпертиреоз
Феохромоцитома
Глюкагонома
Соматостатинома
Синдром Прадера-Вілі

E. Індукований лікарськими препаратами або хімічними речовинами

Інсулінорезистентність та дефіцит інсуліну
Глюкокортикоїди
Нікотинова кислота
Атипові антипсихотичні засоби
Інгібітори протеази (перше покоління)
Статини

Дефіцит інсуліну

β-Блокатори
Інгібітори кальциневрину
Діазоксид
Фенітоїн
L-Аспарагіназа
Пентамідин
Тіазидові діуретики
Інсулінорезистентність
Агоністи β-адренорецепторів
Гормон росту

F. Інфекції

Вроджена краснуха
Ентеровірус
Цитомегаловірус

G. Рідкісні форми імуніопосередкованого діабету

**Антитіла до антиінсулінових рецепторів
Аутоімунна поліендокринна недостатність
(АПС I та АПС II)**

**H. Інші генетичні синдроми,
іноді асоційовані з діабетом**

Синдром Дауна
Синдром Клайнфельтера
Синдром Тернера
Атаксія Фридрейха
Міотонічна дистрофія
Порфірія

IV. Гестаційний цукровий діабет

Примітка. HN – печінковий ядерний фактор; GSK – глюкостімаза
^a Див. також розділ про моногенний діабет.

- $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) – попередній діагноз діабету (діагноз має бути підтверджений, як описано в табл. 1).
Відповідні категорії для ПТЕ, якщо використовують ПГТТ:
- через 2 год після навантаження рівень ГПК $< 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл) – нормальна толерантність до глюкози;
- через 2 год після навантаження ГПК від 7,8 до $< 11,1$ ммоль/л (140–200 мг/дл) – ПТЕ;

- через 2 год після навантаження ГПК $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл) – попередній діагноз діабету (діагноз має бути підтверджений, як описано вище).
Ключові точки ГПН для діагностики ПГН були суперечливими. У 2003 р. у керівництві Американської діабетичної асоціації (ADA) було знижено контрольний рівень ГПН із 6,11–6,94 ммоль/л (110–125 мг/дл) до 5,55–6,94 ммоль/л (100–125 мг/дл) для збільшення чутливості тесту для

виявлення осіб з ризиком розвитку діабету 2 типу [14]. Нижчий контрольний рівень не було затверджено на міжнародному рівні [2, 15]. Нижчий контрольний рівень збільшує кількість осіб, які мають ПГН, і не має чіткої асоціації з розвитком клінічних ускладнень [10, 17]. Метааналіз, який оцінював ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) залежно від різних критеріїв ПГН, виявив, що ризик ІХС був порівняно вищим. Установлено, що ризик ІХС може бути зумовлений невиявленим ПТГ або іншими чинниками серцево-судинного ризику [18]. Глюкозне навантаження (тобто ПГТТ) рекомендується в умовах підвищеного рівня ГПН, щоб точно оцінити ризик виникнення діабету 2 типу [19].

6. КЛАСИФІКАЦІЯ ДІАБЕТУ ТА ІНШИХ КАТЕГОРІЙ РЕГУЛЯЦІЇ ГЛЮКОЗИ

Визначення типу діабету в молодій людині при діагностиці зазвичай ґрунтується на його характеристиці при маніфестації, але зростання можливості встановлення клінічного діагнозу ускладнюється такими чинниками, як збільшення поширеності надлишкової маси тіла у молодих осіб з діабетом 1 типу [20, 21] та наявність діабетичного кетоацидозу у деяких молодих осіб з діабетом 2 типу [22, 23]. Крім того, маніфестація спадкового діабету з легким перебігом у підлітковому віці має насторожити лікаря щодо можливості моногенного діабету, поширеність якого становить від 1 до 4 % у дітей [24–27].

Етіологічна класифікація діабету (див. табл. 2) ґрунтується на класифікації ADA [3]. Якщо використовувати етіологічний підхід до класифікації типів діабету в молодих осіб на основі ADA (1997), то більшість молодих осіб, котрі брали участь у SEARCH for Diabetes in Youth Research, належали до групи з наявністю аутоімунного процесу з порушеною чутливістю до інсуліну (54,5 %) або до групи з наявністю неаутоімунного процесу з інсулінорезистентністю (15,9 %), котрі відповідають традиційним описам діабету 1 або 2 типу [28]. Решта груп представляли ожиріння на тлі діабету 1 типу (аутоімунний процес з інсулінорезистентністю, 19,5 %) або атипові форми діабету (неаутоімунний процес з порушенням чутливості до інсуліну, 10,1 %), які потребують уточнення, зокрема генетичного тестування на наявність специфічних моногенних дефектів [28]. Оскільки поширеність ожиріння серед дітей продовжує зростати як у загальній популяції, так і у молоді з діабетом, слід обережно проводити диференціацію типу діабету за наявності ожиріння [29], особливо у молоді з діабетом 1 типу та діабетом з негативним результатом тесту на антитіла, в яких наявні клінічні ознаки діабету 2 типу, такі як ожиріння та резистентність до інсуліну [30].

Деякі форми діабету, зокрема специфічні, спричинені впливом лікарських препаратів, гормонів або токсичних речовин, рідко спостерігаються у молодих осіб. В Африці та Південній Азії атипові форми діабету можуть траплятися у дітей старшого віку, підлітків та молодих осіб, зокрема атиповий діабет, схильний до кетозу, діабет, пов'язаний з недоїданням, і фіброзно-калькульозна хвороба підшлункової залози [31, 32].

Правильна диференційна діагностика між діабетом 1 і 2 типу, моногенним та іншими формами діабету має важливе значення як для терапевтичних рішень, так і для підходів до навчання. Діабет-асоційовані аутоантитіла є важливим діагностичним інструментом. Наявність GAD, IA2, IAA та/або ZnT8 підтверджує діагноз діабету 1 типу, оскільки один тип аутоантитіл (зазвичай більше) наявний у більше ніж 90 % осіб, у яких раніше виявляли гіперглікемію натще [33].

Можливість інших типів діабету слід урахувати у дитини, в якій відсутні аутоантитіла і наявні:

- автосомно-домінантний сімейний анамнез цукрового діабету в трьох поколіннях, який маніфестував до 35 років;
- діабет, діагностований у перші 12 міс життя, особливо в перші 6 міс (неонатальний цукровий діабет);
- легка гіперглікемія натще (5,5–8,5 ммоль (100–150 мг/дл)), тобто ПГН, особливо у молодому віці, без ожиріння, асимптоматична;
- асоційовані стани, такі як глухота, атрофія зорового нерва або синдромальні ознаки (мітохондріальна хвороба);
- застосування лікарських препаратів, які, як відомо, токсичні для β-клітин або спричиняють інсулінорезистентність (наприклад, імуносупресивні препарати, такі як такролімус або циклоспорин, глюкокортикоїди або деякі антидепресанти) [35–37].

Особливості дитячого діабету 1 типу порівняно з діабетом 2 типу та моногенним діабетом наведено в табл. 3. Цукровий діабет 2 типу і моногенний діабет детальніше обговорюються в окремих розділах консенсусу ISPAD [6, 3S].

Незалежно від типу діабету дитина з високою гіперглікемією, кетонемією та порушенням обміну речовин спочатку потребуватиме терапії інсуліном, щоб відновити метаболічні розлади.

Пацієнти з іншими формами діабету можуть потребувати або не потребувати лікування інсуліном на різних стадіях захворювання, тому застосування інсуліну саме по собі не визначає тип діабету.

7. ПАТОГЕНЕЗ ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

Цукровий діабет 1 типу характеризується хронічним імуноопосередкованим руйнуванням β-клітин підшлункової залози, що призводить до часткового або в більшості випадків — абсолютно-

Таблиця 3

Клінічні характеристики діабету 1 і 2 типу та моногенного діабету в дітей та підлітків

Характеристика	1 тип	2 тип	Моногенний
Генетика	Полігенний	Полігенний	Моногенний
Вік настання	> 6–12 міс	Зазвичай пубертатний (або пізніше)	Часто після пубертатного віку (за винятком GCK-MODY2) та неонатального діабету (початок — у віці менше 6–12 міс)
Клінічний початок	Найчастіше — гострий, швидкий	Варіативний; від повільного, легкого (часто безсимптомного) до важкого	Варіативний (часто безсимптомний при GCK-MODY2)
Наявні			
Автоімунні порушення	Так	Ні	Ні
Кетоацидоз	Часто	Зрідка	Часто при діабеті новонароджених, рідко — при інших формах
Ожиріння	Як у загальній популяції	Частіше, ніж у загальній популяції	Як у загальній популяції
Acanthosis nigricans	Немає	Є	Немає
Частота (% від усіх випадків діабету в молодих осіб)	Зазвичай 90 % +	У більшості країн < 10, в Японії — 60–80)	1–6
Діабет у батьків	У 2–4 %	У 80 %	У 90 % + TF ^a

Примітка. ^a Можуть бути мутації *de novo*.

го дефіциту інсуліну. Більшість випадків (тип 1A) є результатом автоімунноопосередкованої деструкції β-клітин підшлункової залози, яка відбувається з різною швидкістю. Клінічні симптоми розвиваються, коли зруйновано близько 90 % β-клітин підшлункової залози. Нові уявлення про ризик розвитку діабету 1 типу у молодих осіб припускають, що рання хвороба є безперервним процесом, який проходить ідентифіковані стадії до появи клінічних симптомів [39]. Розвиток хвороби у молодих осіб проходить 3 стадії, які розвиваються з різною швидкістю: стадія 1 характеризується появою автоімунності до β-клітин з нормоглікемією і без клінічних симптомів та може тривати від декількох місяців до багатьох років; стадія 2 прогресує до дисглікемії, але залишається безсимптомною; стадія 3 характеризується виникненням симптомів хвороби [39]. Стадії діабету обговорюються в главі 3 [40].

Етіологія діабету 1 типу багатофакторна, але роль генетичної схильності, чинників довкілля, імунної системи та β-клітин у патогенних процесах, які лежать в основі діабету 1 типу, не з'ясовано. До діабет-асоційованих автоантитіл, котрі є серологічними маркерами автоімунної агресії до β-клітин, належать GAD, IA2, IAA та ZnT8 [33]. Експресія цих антитіл залежить від віку, причому IAA та ZnT8 частіше виявляють у дітей віком < 10 років, тоді як GAD та IA-2 асоційовані зі старшим віком, а GAD — також із жіночою статтю [41]. Автоантитіла можуть виникати в молодшому віці, їх поява пов'язана з генотипом HLA-DR- DQ [42].

Схильність до цукрового діабету 1 типу визначається декількома генами. Генотип HLA зумовлює від 30 до 50 % ризику [39, 43, 44]. Серед біло-

шкірого населення генетичну схильність визначають специфічні комбінації алелей HLA DR і DQ [45]. Гаплотипами з найвищим ризиком є DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 і DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02 (також відомі як DR3/DR4 або DQ2/DQ8 з використанням минулого серологічного визначення). Для осіб, які є гетерозиготними за двома гаплотипами HLA найвищого ризику (DR3/4), коефіцієнт ризику становить 30 для розвитку автоімунного процесу в острівцях та діабету 1 типу [46], хоча < 10 % осіб з підтверженою HLA схильністю до діабету прогресують до клінічного захворювання [47].

Гаплотипами, протективними щодо діабету 1 типу, є DRB1*15:01-DQA1*01:02-DQB1*06:02, DRB1*14:01-DQA1*01:01-DQB1*05:03, і DRB1*07:01-DQA1*02:01-DQB1*03:03 [46].

Зростання захворюваності на діабет 1 типу [5, 48] відбувається одночасно зі зменшенням відносного внеску генотипу HLA з найвищим ризиком [39, 49]. Зокрема генотип HLA з високим ризиком рідше трапляється у молоді з діабетом 1 типу у Великій Британії [50], Фінляндії [51] і серед білошкірих нелатиноамериканців та корінних латиноамериканців у США [52].

Інші генетичні ризики діабету 1 типу можна віднести до ідентифікованих генів або локусів, які не пов'язані з генотипом HLA, не впливають значною мірою на ризик розвитку захворювання [53]. Дослідження геномної асоціації (GWAS) виявило понад 60 локусів ризику [54]. Серед них найвищий внесок, не зумовлений HLA, мають гени NS, PTPN22, CTLA4 і L2RA. Усі вони беруть участь або сприяють імунній регуляції в β-клітинах підшлункової залози [53].

Загалом осіб з підвищеним ризиком розвитку діабету 1 типу можна ідентифікувати за допомогою комбінації діабет-асоційованих автоантитіл, генетичних маркерів, внутрішньовенного глюкозотолерантного тесту на толерантність до глюкози та/або ПГТТ [55, 59]. У проведених останнім часом дослідженнях використано оцінку генетичного ризику діабету 1 типу для розрізнення пацієнтів з діабетом 1 типу від осіб з іншими формами моногенного діабету [60]. Показник ризику, який ґрунтується на близько 30 поширених генетичних варіантах, асоційованих із діабетом 1 типу, дає змогу ефективно диференціювати моногенний діабет від діабету 1 типу [60]. Показники ризику використовували для виявлення підлітків, які потребуватимуть терапії інсуліном. Вони є новим інструментом для розрізнення осіб з діабетом 1 типу від пацієнтів з діабетом 2 типу, коли клінічні особливості та автоімунні маркери сумнівні [29].

Екологічні тригери (інфекційні, харчові та/або хімічні), які ініціюють руйнування β -клітин підшлункової залози, є невідомими, але процес зазвичай триває місяці або роки до вияву клінічних симптомів [57, 61, 62]. Ентеровірусна інфекція під час вагітності, грудного, дитячого та дорослого віку була пов'язана з розвитком як автоімунної реакції щодо острівців, так і діабету 1 типу в багатьох групах населення [63, 64], особливо, коли зараження відбувалося в ранньому віці [65]. Виявлено ентеровіруси на острівцях підшлункової залози осіб, хворих на діабет [66–68]. Синдром уродженої краснухи пов'язаний з подальшим розвитком діабету 1 типу [69]. Існують нечисленні дані щодо ролі інших вірусів, таких як цитомегаловірус, епідемічний паротит, грип, ротавірус і H1N1, у розвитку діабету 1 типу.

8. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

За оцінками, в світі у майже 96 тис. дітей віком до 15 років щорічно розвивається цукровий діабет 1 типу [70]. Раніше в епідеміологічних дослідженнях захворюваності «виникнення діабету 1 типу» визначали за датою першої ін'єкції інсуліну через різну тривалість періоду між розвитком симптомів і встановленням діагнозу [71], тоді як сучасні рекомендації визначають діабет на основі аномальних результатів аналізів (як показано в табл. 1).

У більшості західних країн на частку діабету 1 типу припадає понад 90 % випадків дитячого і підліткового діабету, тоді як серед осіб з діабетом усіх вікових категорій — від 5 до 10 %. Однак захворюваність на діабет 1 та 2 типу може бути різною серед окремих груп населення з різним розподілом за віком та расовою/етнічною належністю [5, 72]. Наприклад, найбільшу поширеність цукрового діабету 1 типу в США виявлено серед білошкірої молоді, а найменшу — серед молодих американців індіанського походження з рівнем поширеності

2,55 на 1000 (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 2,48–2,62) і 0,35 на 1000 (95 % ДІ — 0,26–0,47) відповідно [72]. Навпаки, найбільшу поширеність діабету 2 типу зареєстровано серед небілошкірої молоді США: рівень поширеності 1,20 на 1000 — серед осіб індіанського походження (95 % ДІ — 0,96–1,51), 1,06 на 1000 — серед чорношкірої молоді (95 % ДІ — 0,93–1,22), 0,79 на 1000 — серед латиноамериканської молоді (95 % ДІ — 0,70–0,88) і 0,17 на 1000 — серед білої молоді (95 % ДІ — 0,15–0,20) [72]. Останні дані щодо захворюваності на діабет серед дітей у США свідчать, що захворюваність на обидва типи діабету зростає, причому на діабет 1 типу — швидше серед латиноамериканської молоді порівняно з нелатиноамериканською білою молоддю (4,2 і 1,2 % відповідно), тоді як діабет 2 типу найбільше поширюється серед молодих чорношкірих нелатиноамериканців, азіатів, мешканців тихоокеанських островів та корінних американців порівняно з молодими білошкірими нелатиноамериканцями (6,3, 8,5, 8,9 і 0,6 % відповідно).

Захворюваність на діабет 1 типу відрізняється у різних країнах, у межах країни та в етнічних групах населення. Найвищі показники захворюваності зареєстровано у Фінляндії [73], північній Європі [74–76] і Канаді [77]. Існує приблизно 20-разова різниця в захворюваності серед білошкірих європейців [47], а частота захворюваності корелює з частотою HLA генів схильності у загальній популяції [78, 79]. Серед близько 500 тис. дітей з діабетом 1 типу майже 26 % — з Європи, 22 % — з Північної Америки та Карибського регіону [70]. В Азії захворюваність на діабет 1 типу дуже низька: в Японії — близько 2 на 100 000 людино-років [80], у Китаї (Шанхаї) — 3,1 [81], на Тайвані — 5 [82]. Діабет 1 типу в цих країнах має іншу унікальну асоціацію HLA порівняно з білошкірим населенням [83–86]. Крім того, в Японії існує специфічна повільно прогресуюча форма цукрового діабету 1 типу, на яку припадає близько третини випадків діабету 1 типу [87, 88].

Сезонна різниця у виявленні нових випадків добре описана, пік припадає на зимові місяці, тоді як в інших звітах зазначено вищі показники захворюваності у теплі сезони [81] або їх коливання в різні роки [89–91]. Крім того, розвиток острівцевої автоімунності підшлункової залози також демонструє сезонну варіативність і асоціацію між місяцем народження та ризиком розвитку діабету 1 типу [92, 93].

На відміну від більшості автоімунних порушень, які непропорційно уражають жінок, гендерні відмінності в захворюваності на діабет 1 типу виявлено не в усіх популяціях. У різних країнах зазвичай спостерігається більша захворюваність на діабет серед старших підлітків і молодих дорослих чоловічої статі [91, 94–96].

Протягом останніх десятиріч спостерігається зростання захворюваності на діабет 1 типу у світі

[5, 48, 73, 75, 81, 82, 89–91, 97–107]. Наприклад, повідомлялося, що нескоригована очікувана захворюваність на діабет 1 типу в США зростає на 1,4 % щорічно (з 19,5 випадку на 100 тис. молодих осіб на рік у 2002–2003 рр. до 21,7 випадку на 100 тис. у 2011–2012 рр.) [5]. Захворюваність на цукровий діабет 1 типу серед дітей молодше 15 років зростає на 4,36 % з 1995 до 2010 р. зі значним прискоренням після 2006 р. [108]. За останні десятиріччя більше зростає захворюваність у країнах, які розвиваються, або країнах, котрі переживають перехідний економічний період [48, 101]. У деяких звітах спостерігається непропорційно більше збільшення захворюваності серед осіб віком до 5 років [48, 109], в інших – ні [5].

Є дані про плато захворюваності останніми роками в деяких країнах [73, 75, 102, 110, 112], а також циклічні тенденції [113]. Така значна варіативність тенденцій захворюваності узгоджується з етіологічним розумінням діабету 1 типу як захворювання, яке передбачає вплив чинників довкілля одночасно з генетичною схильністю на ініціацію аутоімунної деструкції β -клітин підшлункової залози. Цікаво, що зростаюча захворюваність на діабет 1 типу пов'язана зі збільшенням частки осіб із середнім або низьким ризиком генотипів HLA у деяких популяціях [50, 51, 114], що вказує на зростаючу роль екологічних чинників в етіології захворювання [39].

Спадковість виявлено приблизно у 10 % випадків діабету 1 типу [115], але вона збільшується до 20 % при розгляді розширеного сімейного анамнезу [116], але не встановлено модель успадкування. Довічний ризик діабету для однояйцевого близнюка пацієнта з діабетом 1 типу становить < 40 % [47, 117], ризик для сиблінгів у віці 20 років – близько 4 % [118, 119], у віці 60 років – 9,6 % [50] порівняно з 0,5 % у загальній популяції. Кумулятивний ризик діабету у віці 15 років є більшим для HLA-ідентичних сиблінгів DR3-DQ2/DR4-DQ8 (17 % проти 6 % у тих, хто має один гаплотип або жодного) [120]. Ризик також вищий у сиблінгів пробандів, у яких було діагностовано діабет у молодшому віці, у разі діабету у батьків у молодому віці, в осіб чоловічої статі та при батьківстві у старшому віці [118, 120, 121].

Цукровий діабет 1 типу вдвічі-втричі частіше трапляється у нащадків чоловіків з діабетом (3,6–8,5 %), ніж жінок з діабетом (1,3–3,6 %) [121–126]. Кумулятивний ризик цукрового діабету 1 типу становить близько 4 % для нащадків хворих, які захворіли в дорослому віці (15–39 років) [127] з однаковим ризиком захворювання у нащадків матерів і батьків.

9. ПАТОГЕНЕЗ ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Цукровий діабет 2 типу характеризується гіперглікемією, зумовленою резистентністю до інсулі-

ну, та відносним порушенням секреції інсуліну внаслідок порушення функцій β -клітин як вродженого генетичного дефекту або набутого внаслідок глюкозотоксичності, ліпотоксичності або інших механізмів. Етіологія охоплює внесок генетичних та фізіологічних компонентів, факторів способу життя, таких як надлишок споживання калорій, недостатнє фізичне навантаження та сидячий спосіб життя [4]. Патогенез цукрового діабету 2 типу відрізняється у різних хворих і ускладнюється неоднорідністю за ступенем резистентності до інсуліну та його дефіциту, генетичними та екологічними впливами та супутніми захворюваннями (гіпертензія, гіперліпідемія та ожиріння) [128]. Периферична резистентність до інсуліну є ключовою ознакою, яка виникає на початку захворювання і спочатку компенсується підвищеною секрецією інсуліну, що виявляється гіперінсулінемією [128]. Тривала гіперглікемія з часом призводить до виснаження β -клітин і зниження секреції інсуліну (глюкозотоксичність).

Цукровий діабет 2 типу в молодих осіб зазвичай клінічно характеризується інсулінорезистентністю, а також іншими складовими метаболічного синдрому, які зазвичай наявні, зокрема, гіпертензією, гіперліпідемією, acanthosis nigricans, жировою хворобою печінки та синдромом полікістозу яєчників [3].

10. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Цукровий діабет 2 типу набуває більшого поширення і переважає серед форм діабету в молодих осіб, певних групах ризику [6], проте епідеміологічні дані популяційних досліджень більш обмежені порівняно з діабетом 1 типу. Варіативність характеристик популяцій та методологічні відмінності між дослідженнями також можуть пояснювати різницю у виявлених тенденціях захворюваності [129]. Молодь з ожирінням певних етнічних і генетичних груп, яка має сімейний анамнез діабету 2 типу, належить до групи підвищеного ризику розвитку діабету 2 типу.

Захворюваність і поширеність цукрового діабету 2 типу серед дітей та підлітків значно відрізняються у різних країнах, вікових категоріях та етнічних групах [129]. Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що частота діабету 2 типу серед дітей та підлітків становить від 1 до 51 випадку на 1000 [4]. Найвищий показник зареєстровано у групах північноамериканських індіанців віком від 15 до 19 років, зокрема 50,9 випадку на 1000 – для індіанців племені піма (4,5 – для всіх індіанців США, 2,3 – для канадського племені крі та племені оджибвей у провінції Манітоба) [130]. Повідомлено про зростання захворюваності на діабет 2 типу серед пацієнтів дитячого віку у США, Канаді, Японії, Австрії, Великій Британії та Німеччині [131]. було у мене так: Як і дорослі, молодь з цукро-

вим діабетом типу 2 частіше походить із нижчого соціально-економічного середовища, де соціодемографічні відмінності захворювання співпадають з поширеністю ожиріння серед молоді [132].

Поширення цукрового діабету 2 типу серед дітей і підлітків різко зросла у світі останніми роками [133, 134], особливо серед молоді деяких расових та етнічних груп [5, 130]. Захворюваність на ПГН та ПТГ також зросла і пов'язана з віком та ступенем ожиріння серед дітей [12] (див. Рекомендації ISPAD щодо діабету 2 типу).

11. МОНОГЕННИЙ ДІАБЕТ

Сімейну форму легкого некетотичного діабету, яка виявляється в підлітковому або ранньому віці [135, 136], спочатку називали цукровим діабетом дорослого типу в молодих осіб (MODY), але нині визнають групою порушень, які є наслідком домінуючих гетерозиготних мутацій у генах, важливих для розвитку або функціонування β -клітин [136, 137]. Незважаючи на класичний опис MODY як порушення з маніфестацією до 25 років, автосомно-домінантне успадкування та некетотичний цукровий діабет [133, 137], зрозуміло, що за симптомами діабету 1 і 2 типу та моногенного діабету спостерігається значна схожість, тому моногенний діабет може бути помилково діагностований і неправильно лікуватися. З підвищенням рівня обізнаності щодо діабету 2 типу в молодих осіб багато таких пацієнтів будуть відповідати всім «класичним» критеріям моногенного діабету, але спочатку захворювання може бути помилково класифіковане як діабет 2 типу [139]. Певні клінічні характеристики мають насторожити лікаря щодо можливості існування у пацієнта моногенного діабету, як зазначено в табл. 3.

Нині вважають доцільнішим визначити моногенний діабет за його генетичними підгрупами (див. табл. 2). Найпоширеніша форма пов'язана з мутаціями фактора транскрипції ядерного фактора гепатоцитів (HNF)-1 α (також відомий як HNF1-MODY). Мутації гена глюкокінази (GCK) і HNF4A є причиною більшості інших випадків захворювання, тоді як рідкісні форми є наслідком мутацій інших факторів транскрипції, зокрема HNF-1B, панкреатично-дуоденального гомеобокс (PDX-1) та NeuroD1 [137, 140]. Детальнішу інформацію див. у настановах ISPAD щодо моногенного діабету [33].

Різні за етіологією групи моногенного діабету відрізняються за ступенем гіперглікемії, потребою в інсуліні та ризиком розвитку ускладнень. Важливо, що HNF4A-MODY і HNF1A-MODY можна успішно лікувати пероральними препаратами сульфонілсечовини, принаймні спочатку, тоді як GCK-MODY не потребує активного лікування за винятком періоду вагітності, коли у хворої жінки виявляють плід з ознаками макросомії [141].

Таким чином, проведення специфічної молекулярної діагностики дає змогу передбачити клініч-

ний перебіг захворювання, призначити відповідне лікування, має важливі наслідки для членів сім'ї пацієнта, а також дає змогу провести генетичну консультацію щодо майбутнього потомства та розширене генетичне тестування для інших членів сім'ї хворих на діабет, в яких діабет може бути перекласифікований [142].

12. НЕОНАТАЛЬНИЙ ДІАБЕТ

Діабет 1 типу рідко виникає на першому році життя, особливо у віці до 6 міс [143, 144] і у дуже маленьких немовлят. Імовірно, він зумовлений мутаціями фактора транскрипції FOXP3 як частини синдрому X-зчепленої імунної дизрегуляції, поліендокринопатії та ентеропатії (IPEX) [145]. Моногенна форма цукрового діабету в перші 6 міс життя відома як неонатальний моногенний діабет, хоча захворювання може спостерігатися у віці 9–12 міс [146–148]. Детальніші відомості про генетичну основу неонатального моногенного діабету наведено в Консенсусі ISPAD щодо моногенного діабету [38].

13. МІТОХОНДРІАЛЬНИЙ ДІАБЕТ

Мітохондріальний діабет зазвичай асоціюється із сенсоневральною глухотою і характеризується прогресуючою неавтоімунною недостатністю β -клітин [149, 150]. Передача материнської мутантної мітохондріальної ДНК (мтДНК) може призвести до успадкованого від матері діабету. Найчастіше мутація відбувається в положенні 3243 у гені лейцину тРНК, що призводить до транслокації A на G [151, 152]. Мітохондріальний діабет може виявлятися різними фенотипами — від гострого початку з кетоацидозом або без нього до більш поступового розвитку, який нагадує діабет 2 типу. Захворювання зазвичай виявляється у молодих осіб [149], але може виникати у дітей та підлітків, у яких спостерігається менше зниження слуху порівняно з дорослими [153].

14. ДІАБЕТ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З МУКОВІСЦИДОЗОМ

Діабет, пов'язаний з муковісцидозом, є найпоширенішою коморбідністю, пов'язаною з муковісцидозом. Патолофізіологія ДПМВ зумовлена насамперед дефіцитом інсуліну, а також дефіцитом глюкагону та варіативною інсулінорезистентністю (особливо під час гострої хвороби, пов'язаної з інфекцією або застосуванням препаратів, таких як бронхолітики та глюкокортикоїди). До інших чинників, котрі спричиняють захворювання, належить необхідність споживання висококалорійної їжі, затримка спорожнення шлунка, зміна моторики кишечника та хвороба печінки [154]. Муковісцидоз асоціюється з прогресуючим погіршенням теле-

рантності до глюкози в міру дорослішання дитини, зокрема з порушеннями глікемії з подальшим ПТГ та зрештою діабетом. Спочатку ДПМВ характеризується нормальним рівнем глюкози натще, але пізніше розвивається гіперглікемія натще.

ДПМВ зазвичай виявляється у підлітків та у ранньому дорослому віці [155], але може виявлятися в будь-якому віці, навіть у немовлят. Маніфестація може бути безсимптомною, непомітною, асоційованою із поганим набором маси тіла [156] або зумовленою інсулінорезистентністю на тлі інфекції/використання глюкокортикоїдів. Своєчасність виявлення ДПМВ залежить від проведення скринінгу [157]. Початок ДПМВ визначають як дату, коли людина, хвора на муковісцидоз, вперше відповідає діагностичним критеріям діабету, навіть якщо згодом гіперглікемія знижується.

Розвиток ДПМВ є поганою прогностичною ознакою і був пов'язаний з підвищенням захворюваності та смертності до введення планового скринінгу на ДПМВ та раннього застосування інсулінотерапії [158]. Погано контрольований ДПМВ знижує імунну реакцію на інфекцію та спричиняє катаболізм білків [157, 159].

Щорічний скринінг на ДПМВ слід починати у віці 10 років у всіх хворих на муковісцидоз, які не мають ДПМВ. Обстеження слід проводити з використанням 2-годинного ПГТТ із 75 г глюкози (1,75 г/кг маси тіла). Більш вичерпну інформацію щодо ДПМВ можна знайти у розділі X [10].

15. ГЕМОХРОМАТОЗ І ДІАБЕТ

Гемохроматоз — це спадкове або вторинне порушення, спричинене надмірним відкладенням заліза, що призводить до поліорганного ураження [160]. Первинний гемохроматоз — це автосомно-рецесивна хвороба, котра виявляється як цироз печінки, порушення функції серця, гіпотиреоз, діабет та гіпогонадизм, тоді як вторинний гемохроматоз може розвиватися у пацієнтів, які отримали багаторазові переливання еритроцитів [161]. Діабет, пов'язаний із гемохроматозом, зумовлений насамперед втратою секреції інсуліну пошкодженими β-клітинами, тоді як інсулінорезистентність відіграє вторинну роль [162]. Поширеність діабету в цій популяції недостатньо визначено і, ймовірно, недооцінено [162].

16. ДІАБЕТ, ІНДУКОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ АБО ХІМІЧНИМИ РЕЧОВИНАМИ

Деякі фармакологічні препарати порушують секрецію інсуліну (наприклад, пропранолол) та/або дію (наприклад, глюкокортикоїди, антипсихотичні засоби), тоді як інші (наприклад, пентамін) можуть спричинити постійне ураження β-клітин [140–164].

У нейрохірургії часто застосовують великі дози дексаметазону для запобігання набряку мозку. Додатковий стрес від хірургічного втручання може посилити медикаментозну інсулінорезистентність і спричинити відносну недостатність інсуліну, достатню для виникнення транзиторного діабету. Гіперглікемія може посилюватися, якщо вводити внутрішньовенно великі об'єми декстрози під час лікування нецукрового діабету. Внутрішньовенна інфузія інсуліну є оптимальною для контролю гіперглікемії, яка зазвичай є тимчасовою.

В онкології протоколи, в яких використовують L-аспарагіназу, високі дози глюкокортикоїдів, циклоспорин або такролімус (FK506), можуть призводити до вторинного або транзиторного діабету. L-аспарагіназа зазвичай спричиняє обернену форму діабету [165], такролімус і циклоспорин — постійну форму діабету, можливо, внаслідок руйнування клітин острівців [34]. Часто діабет має циклічний характер і пов'язаний з циклами хіміотерапії, особливо у разі великих доз глюкокортикоїдів.

Після трансплантації органів діабет найчастіше виникає при застосуванні високих доз глюкокортикоїдів і такролімусу. Ризик вищий у пацієнтів з ожирінням [166–168].

Діабет також може бути індукований використанням атипичних антипсихотичних засобів, зокрема оланзапіну, рисперидолу, кветіапіну та зипрасидону, застосування яких може призвести до збільшення маси тіла. У дітей та підлітків використання антипсихотиків асоціювалося з більш ніж удвічі підвищеним ризиком неавтоімунного діабету. Ризик зростає зі збільшенням кумулятивної дози [169]. Серед канадської молоді з медикаментозно-індукованим діабетом чинники ризику розвитку діабету 2 типу (сімейний анамнез цукрового діабету 2 типу, ожиріння, належність до небілошкірої раси, acanthosis nigricans) спостерігали рідше, ніж серед молодих осіб з діабетом 2 типу [170].

17. СТРЕСОВА ГІПЕРГЛІКЕМІЯ

Повідомлено, що у 5 % дітей, госпіталізованих до відділення невідкладної допомоги у зв'язку з гострим захворюванням/сепсисом; травматичними ушкодженнями, гарячковими судомою, опіками та підвищеною температурою (> 39 °C), спостерігали стресову гіперглікемію [171–174]. Однак частота значної гіперглікемії (> 16,7 ммоль/л або 300 мг/дл) становила < 1 %. Майже дві третини пацієнтів перед оцінкою зазнавали втручання, які впливали на рівень глюкози в крові, що дає підставу припустити, що етіологія цієї гіперглікемії хоча б частково може бути ятрогенною [175].

Є дані про коливання частоти прогресування до явного діабету від 0 до 32 % [174, 176–181]. Діти з випадковою гіперглікемією без серйозної супутньої хвороби мають більше шансів захворіти на діабет, ніж ті, хто має серйозні захворювання [179].

Як і очікувалося, тестування на діабет-асоційовані автоантитіла мало високе позитивне та негативне прогностичне значення щодо розвитку діабету 1 типу в дітей зі стресовою гіперглікемією [179]. У дітей, які отримали сильні опіки, інсулінорезистентність може зберігатися до 3 років [173].

18. ВИСНОВКИ

Світові тенденції захворюваності на діабет 1 типу відрізняються між особами різної статі, різних рас, вікових груп, а також у різні періоди, що відповідає етіології хвороби (екологічні тригери, накладені на генетичну схильність). Останні дані свідчать про те, що досимптомний діабет 1 типу прогресує поступово через три чітко виражені ста-

дії до появи симптомів [39]. Більше того, недавні дослідження GWAS і повне геномне/екзомне секвенування розширили клінічне розуміння моногенних форм діабету, які відрізняються від основних типів діабету. Також досліджено композитні показники генетичного ризику діабету 1 типу як нові інструменти для диференціації діабету 1 типу від моногенного діабету та діабету 2 типу.

Захворюваність на цукровий діабет 2 типу зростає в світі та становить загрозу здоров'ю дітей і молодих осіб. Патогенез цукрового діабету 2 типу є комплексним і додатково ускладнюється гетерогенністю генетичних та екологічних чинників і наявністю коморбідного метаболічного захворювання. Інші форми діабету детально висвітлено в інших розділах.

ЛІТЕРАТУРА

- Repaske DR. Medication-induced diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(6):392-397.
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Geneva, Switzerland; 2006.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(suppl 1):S13-S27.
- Pulgaron ER, Delamater AM. Obesity and type 2 diabetes in children: epidemiology and treatment. *Curr Diab Rep*. 2014;14(8):508.
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1419-1429.
- Zeitler P, Fu J, Tandon N, et al. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes*. 2014;5(suppl 20):26-46.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(suppl 1):S14-S80.
- WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Copyright (c) World Health Organization 2011; 2011.
- Attard S, Herring A, Wang H, et al. Implications of iron deficiency/anemia on the classification of diabetes using HbA1c. *Nutr Diabetes*. 2015;5(6):e166.
- Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Compendium Management of cystic fibrosis related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):64-74.
- Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk. *Diabetes*. 2015;64(5):1719-1727.
- Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, Ekblom A, Marcus C, Hoi I R. Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(1):40.
- American Diabetes Association. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Alexandria, Virginia: American Diabetes Association; 2018.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(suppl 1):S5-S20.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD-summary. *Diab Vasc Dis Res*. 2014;11(3):133-173.
- Huang Y, Cai X, Chen P, et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann Med*. 2014; 46(8):684-692.
- Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1310-1317.
- Xu T, Liu W, Cai X, et al. Risk of coronary heart disease in different criterion of impaired fasting glucose: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1740.
- Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Jayyousi A. Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(5):394-399.
- Austral ST, Abraham A, Donaghue KC, et al. Plateau of adiposity in Australian children diagnosed with type 1 diabetes: a 20-year study. *Diabet Med*. 2014;31:686-690.
- Kapellen TM, Gausche R, Dost A, et al. Children and adolescents with type 1 diabetes in Germany are more overweight than healthy controls: results comparing DPV database and CrescNet database. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(3-4):209-214.
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1258-e1266.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-e945.
- Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631-2635.
- Irgens HU, Moines J, Johansson BB, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia*. 2013;56(7):1512-1519.
- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055-4062.
- Galler A, Stange T, Muller G, et al. Incidence of childhood diabetes in children aged less than 15 years and its clinical and metabolic characteristics at the time of diagnosis: data from the childhood diabetes registry of Saxony, Germany. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(4): 285-291.
- Dabelea D, Pihoker C, Talton JW, et al. Etiological approach to characterization of diabetes type: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1628-1633.
- Oram RA, Patel K, Hill A, et al. A type 1 diabetes genetic risk score can aid discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diabetes Care*. 2016;39(3):337-344.
- Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, Elseaidy T, Ashrafzadeh S, Hamdy O. Weight management in patients with type 1 diabetes and obesity. *Curr Diab Rep*. 2017;17(10):92.
- Gill GV, Mbanya JC, Ramaiya KL, Tesfaye S. A sub-Saharan African perspective of diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(1):8-16.
- Barman KK, Premalatha G, Mohan V. Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Medj*. 2003;79(937):606-615.
- Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl Res*. 2014;164:110-121.
- Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*. 1999;68(3):396-402.
- Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci*. 1999;96(5):513-523.
- Ferris HA, Kahn CR. New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J Clin Invest*. 2012;122(11):3854-3857.

37. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin DrugSaf.* 2006;5(1):157-168.
38. Hattersley AT, Greeley SA, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(Suppl. 27):47-63.
39. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1964-1974.
40. Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes.* 2018;19(Suppl. 27):20-27.
41. Howson JM, Stevens H, Smyth DJ, et al. Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. *Diabetes.* 2011;60(10):2635-2644.
42. Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia.* 2015;58(5):980-987.
43. Noble JA, Valdes AM, Cook M, Klitz W, Thomson G, Erlich HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet.* 1996;59(5):1134-1148.
44. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4037-4043.
45. Nguyen C, Varney MD, Harrison LC, Morahan G. Definition of high-risk type 1 diabetes H LA-DR and H LA-DQ types using only three single nucleotide polymorphisms. *Diabetes.* 2013;62(6):2135-2140.
46. Erlich H, Valdes AM, Noble J, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes.* 2008;57(4):1084-1092.
47. Knip M. Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(suppl 1):57-64.
48. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G, EURO-DIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009;373(9680):2027-2033.
49. Steck AK, Armstrong TK, Babu SR, Eisenbarth GS, Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. *Diabetes.* 2011;60(3):1045-1049.
50. Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet.* 2004;364(9446):1699-1700.
51. Hermann R, Knip M, Veijola R, et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes—indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia.* 2003;46(3):420-425.
52. Vehik K, Hamman RF, Lezotte D, et al. Trends in high-risk HLA susceptibility genes among Colorado youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1392-1396.
53. Sepe V, Loviselli A, Bottazzo GF. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(2):211.
54. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2009;41(6):703-707.
55. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, et al. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(38):14074-14079.
56. Steck AK, Wong R, Wagner B, et al. Effects of non-HLA gene polymorphisms on development of islet autoimmunity and type 1 diabetes in a population with high-risk HLA-DR, DQ genotypes. *Diabetes.* 2012;61(3):753-758.
57. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA.* 2013;309(23):2473-2479.
58. Bonifacio E, Krumsiek J, Winkler C, Theis FJ, Ziegler AG. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion. *Acta Diabetol.* 2014;51(3):403-411.
59. DPT-1 Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002;346(22):1685-1691.
60. Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, et al. Type 1 diabetes genetic risk score: a novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes. *Diabetes.* 2016;65(7):2094-2099.
61. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes.* 1996;45(7):926-933.
62. Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the diabetes prevention trial—type 1. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1068-1076.
63. Yeung G, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus – a systematic review of molecular studies. *BMJ.* 2011;342:d35.
64. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, et al. Coxsackievirus B1 is associated with induction of beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(2):446-455.
65. Mustonen N, Siljander H, Peet A, et al. Early childhood infections precede development of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes in children with HLA-conferred disease risk. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(2):293-299.
66. Richardson SJ, Willcox A, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. The prevalence of enteroviral capsid protein vpl immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(6):1143-1151.
67. Dotta F, Censini S, van Halteren AG, et al. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent-onset type 1 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(12):5115-5120.
68. Richardson SJ, Leete P, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Expression of the enteroviral capsid protein VP1 in the islet cells of patients with type 1 diabetes is associated with induction of protein kinase R and downregulation of Mcl-1. *Diabetologia.* 2013;56(1):185-193.
69. Gale EA. Congenital rubella: citation virus or viral cause of type 1 diabetes? *Diabetologia.* 2008;51(9):1559-1566.
70. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
71. Diamond Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006;23(8):857-866.
72. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA.* 2014;311(17):1778-1786.
73. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA.* 2013;310(4):427-428.
74. Berhan Y, Waerbaum I, Lind T, Mollsten A, Dahlquist G, Swedish Childhood Diabetes Study Group. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes.* 2011;60(2):577-581.
75. Skrivvarhaug T, Stene LC, Driwoll AK, Strom H, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0-14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian childhood diabetes registry. *Diabetologia.* 2014;57(1):57-62.
76. Rawshani A, Landin-Olsson M, Svensson AM, et al. The incidence of diabetes among 0-34 year olds in Sweden: new data and better methods. *Diabetologia.* 2014;57:1375-1381.
77. Newhook LA, Penney S, Fiander J, Dowden J. Recent incidence of type 1 diabetes mellitus in children 0-14 years in Newfoundland and Labrador, Canada climbs to over 45/100,000: a retrospective time trend study. *BMC Res Notes.* 2012;5:628.
78. Ilonen J, Reijonen H, Green A, et al. Geographical differences within Finland in the frequency of HLA-DQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. *Eur J Immunogenet.* 2000;27(4):225-230.
79. Kukko M, Virtanen SM, Toivonen A, et al. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabetes Care.* 2004;27(3):676-681.
80. Tajima N, Morimoto A. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;10(suppl 1):44-50.
81. Zhao Z, Sun C, Wang C, et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997-2011. *Acta Diabetol.* 2014;51(6):947-953.
82. Lin WH, Wang MC, Wang WM, et al. Incidence of and mortality from type 1 diabetes in Taiwan from 1999 through 2010: a nationwide cohort study. *PLoS One.* 2014;9(1):e86172.
83. Park Y. Why is type 1 diabetes uncommon in Asia? *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1079:31-40.
84. Park YS, Wang CY, Ko KW, et al. Combinations of HLA DR and DQ molecules determine the susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus in Koreans. *Hum Immunol.* 1998;59(12):794-801.
85. Ikegami HIRO, Fujisawa TOMO, Kawabata YUM I, Noso SHIN, Ogihara TOSH. Genetics of type 1 diabetes: similarities and differences between Asian and Caucasian populations. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1079(1):51-59.
86. Sugihara S. Genetic susceptibility of childhood type 1 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012;10(suppl 1):62-71.
87. Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Mugishima H. Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan Area. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(3):473-476.
88. Urakami T, Yoshida A, Suzuki J, et al. Differences in prevalence of antibodies to GAD and IA-2 and their titers at diagnosis in children with slowly and rapidly progressive forms of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(1):89-93.
89. Imkamp AK, Gulliford MC. Trends in type 1 diabetes incidence in

- the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008. *Diabet Med*. 2011;28(7):811-814.
90. Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, et al. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia*. 2011;54(3):508-515.
 91. Skordis N, Efstathiou E, Kyriakides TC, et al. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Cyprus: rising incidence at the dawn of the 21st century. *Hormones (Athens)*. 2012;11(1):86-93.
 92. Laron Z, Lewy H, Wilderman I, et al. Seasonality of month of birth of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in homogenous and heterogeneous populations. *Isr Med Assoc J*. 2005;7(6):381-384.
 93. Kahn HS, Morgan TM, Case LD, et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2010-2015.
 94. Weets I, Kaufman L, Van der Auwera B, et al. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia*. 2004;47(4):614-621.
 95. Wandell PE, Carlsson AC. Time trends and gender differences in Incidence and prevalence of type 1 diabetes in Sweden. *Curr Diabetes Rev*. 2013;9(4):342-349.
 96. Diaz-Valencia PA, Bougnères P, Valleron A-J. Global epidemiology of type 1 diabetes in young adults and adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2015;15(1):255.
 97. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008;371(9626):1777-1782.
 98. Schober E, Waldhoer T, Rami B, Hofer S. Incidence and time trend of type 1 and type 2 diabetes in Austrian children 1999-2007. *J Pediatr*. 2009;155(2):190-3.e1.
 99. Haynes A, Bulsara MK, Bower C, Jones TW, Davis EA. Cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in Western Australia (1985-2010). *Diabetes Care*. 2012;35:2300-2302.
 100. Derraik JG, Reed PW, Jefferies C, Cutfield SW, Hofman PL, Cutfield WS. Increasing incidence and age at diagnosis among children with type 1 diabetes mellitus over a 20-year period in Auckland (New Zealand). *PLoS One*. 2012;7(2):e32640.
 101. Sipetic S, Maksimovic J, Vlajinac H, et al. Rising incidence of type 1 diabetes in Belgrade children aged 0-14 years in the period from 1982 to 2005. *J Endocrinol Investig*. 2013;36(5):307-312.
 102. Bruno G, Maule M, Biggerl A, et al. More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth. *Diabetes*. 2013;62(10):3542-3546.
 103. Lipman TH, Levitt Katz LE, Ratcliffe SJ, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in youth: twenty years of the Philadelphia pediatric diabetes registry. *Diabetes Care*. 2013;36:1597-1603.
 104. Tran F, Stone M, Huang CY, et al. Population-based incidence of diabetes in Australian youth aged 10-18 yr: Increase in type 1 diabetes but not type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15:585-590.
 105. Lawrence JM, Imperatore G, Dabelea D, et al. Trends in incidence of type 1 diabetes among non-Hispanic white youth in the United States, 2002-2009. *Diabetes*. 2014;63:3938-3945.
 106. Patterson C, Gyurus E, Rosenbauer J, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142-2147.
 107. Dahlquist G, Mustonen L, Group SCDS. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes-time trends and birth cohort effects. *Acta Paediatr*. 2000;89(10):1231-1237.
 108. Gong C, Meng X, Saenger P, et al. Trends in the incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Beijing based on hospitalization data from 1995 to 2010. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(5):328-334.
 109. Gyurus EK, Patterson C, Soltész G. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hungary—the rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):21-25.
 110. Cinek O, Kulich M, Sumnik Z. The incidence of type 1 diabetes in young Czech children stopped rising. *Pediatr Diabetes*. 2012;13:559-563.
 111. Kraan JA, Claessen FMAP, Elliott KD, et al. Population based incidence of type 1 diabetes in New South Wales Australia 1990-2010 - have we reached a plateau? (Oral abstract). *Pediatr Diabetes*. 2011;12(suppl 15):14-39.
 112. Fernández-Ramos C, Arana-Arri E, Jiménez-Huertas P, Vela A, Rica I. Incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Biscay, Spain, 1990-2013. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(1):71-76.
 113. Haynes A, Bulsara MK, Bower C, Jones TW, Davis EA. Regular peaks and troughs in the Australian incidence of childhood type 1 diabetes mellitus (2000-2011). *Diabetologia*. 2015;58(11):2513-2516.
 114. Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1546-1549.
 115. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia*. 2009;52(9):1820-1828.
 116. Parkkola A, Harkonen T, Ryhanen SJ, Ilonen J, Knip M. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children. *Diabetes Care*. 2013;36(2):348-354.
 117. Olmos P, A'Hern R, Heaton DA et al. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia*. 1988;31(10):747-750.
 118. Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes*. 2005;54(2):563-569.
 119. Steck AK, Barriga KJ, Emery LM, Fiallo-Scharer RV, Gottlieb PA, Rewers MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care*. 2005;28(2):296-300.
 120. Gillespie KM, Aitken RJ, Wilson I, Williams AJ, Bingley PJ. Early onset of diabetes in the proband is the major determinant of risk in HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 siblings. *Diabetes*. 2014;63(3):1041-1047.
 121. Gillespie KM, Gale EA, Bingley PJ. High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes*. 2002;51(1):210-214.
 122. Green A, Schober E, Christov V, et al. Familial risk of type 1 diabetes in European children. *Diabetologia*. 1998;41(10):1151-1156.
 123. Dorman JS, Steenkiste AR, O'Leary LA, McCarthy BJ, Lorenzen T, Foley TP. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatr Diabetes*. 2000;1(1):17-22.
 124. El Hashimy M, Angelico MC, Martin BC, Krolewski AS, Warram JH. Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent. *Diabetes*. 1995;44(3):295-299.
 125. Lorenzen T, Pociot F, Stilgren L, et al. Predictors of IDDM recurrence risk in offspring of Danish IDDM patients. Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. *Diabetologia*. 1998;41(6):666-673.
 126. Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med*. 1984;311(3):149-152.
 127. Harjutsalo V, Lammi N, Karvonen M, Groop PH. Age at onset of type 1 diabetes in parents and recurrence risk in offspring. *Diabetes*. 2010;59(1):210-214.
 128. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068-1083.
 129. Farsani SF, Van Der Aa M, Van Der Vorst M, Knibbe C, De Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia*. 2013;56(7):1471-1488.
 130. Fagot-Campagna A, Pettitt D, Engelgau M, et al. Type 2 diabetes among north American children and adH descents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr*. 2000;136:664-672.
 131. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes*. 2013;4(6):270-281.
 132. Deiva J, O'Malley PM, Johnston LD. Racial/ethnic and socioeconomic status differences in overweight and health-related behaviors among American students: national trends 1986-2003. *J Adolesc Health*. 2006;39(4):536-545.
 133. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(4):228-236.
 134. Cizza G, Brown R, Rothe K. Rising incidence and challenges of childhood diabetes. A mini review. *J Endocrinol Investig*. 2012;35(5):541-546.
 135. Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med*. 1998;15(1):11-14.
 136. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1878-1884.
 137. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-on set diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345(13):971-980.
 138. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24(1):44-53.
 139. Awa WL, Schober E, Wiegand S, et al. Reclassification of diabetes type in pediatric patients initially classified as type 2 diabetes mellitus: 15 years follow-up using routine data from the German/Austrian DPV database. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94:463-467.
 140. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(suppl 1):S81-S90. MAYER-DAVIS et al.
 141. Chakera AJ, Steele AM, Gloy AL, et al. Recognition and management

- of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1383-1392.
142. Murphy R, El lard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(4):200-213.
 143. Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes*. 2006;55(6): 1895-1898.
 144. lafusco D, Stazi MA, Cotichini R, et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia*. 2002;45(6):798-804.
 145. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):111-116.
 146. Rubio-Cabezas O, Flanagan SE, Damhuis A, Hattersley AT, El lard S. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):322-325.
 147. Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibodynegative clinically defined type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(10): 1070-1074.
 148. Mohamadi A, Clark LM, Lipkin PH, Mahone EM, Wodka EL, Plotnick LP. Medical and developmental impact of transition from subcutaneous insulin to oral glyburide in a 15-yr-old boy with neonatal diabetes mellitus and intermediate DEND syndrome: extending the age of KCNJ11 mutation testing in neonatal DM. *Pediatr Diabetes*. 2010;11 (3):203-207.
 149. Guillausseau PJ, Dubois-Laforgue D, Massin P, et al. Heterogeneity of diabetes phenotype in patients with 3243 bp mutation of mitochondrial DNA (maternally inherited diabetes and deafness or MIDD). *Diabetes Metab*. 2004;30(2):181-186.
 150. Laloi-Michelin M, Meas T, Ambonville C, et al. The clinical variability of maternally inherited diabetes and deafness is associated with the degree of heteroplasmy in blood leukocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):3025-3030.
 151. Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet*. 1992;340(8832):1376-1379.
 152. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet*. 1992; 1(5): 368-371.
 153. Mazzaccara C, lafusco D, Liguori R, et al. Mitochondrial diabetes in children: seek and you will find it. *PLoS One*. 2012;7(4):e34956.
 154. Rana M, Munns CF, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children-gaps in the evidence? *Nat Rev Endocrinol*. 2010, 2010;6(7):371-378.
 155. Rana M, Munns C, Selvadurai H, et al., eds. Population-Based incidence of CFRD in NSW and ACT, Australia. Orlando, FL: American Diabetes Association Meeting; 2010.
 156. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. 2010;33(2): 221-226.
 157. Waugh N, Royle P, Craigie I, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2012;16 (24):iii-iv):i-179.
 158. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1626-1631.
 159. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes*. 2001;50(6): 1336-1343.
 160. Fowler C. Hereditary hemochromatosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2008;20(2): 191-201.
 161. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;5 (2):642-648.
 162. Mitchell TC, McClain DA. Diabetes and hemochromatosis. *Curr Diab Rep*. 2014;14(5):488.
 163. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on Insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care*. 1991;14(suppl 4):39-47.
 164. Vestri HS, Maianu L, Moellering DR, Garvey WT. Atypical antipsychotic drugs directly impair insulin action in adipocytes: effects on glucose transport, lipogenesis, and antilipolysis. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(4):765-772.
 165. Pui CH, Burghen GA, Bowman WP, Aur RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr*. 1981;99(1):46-50.
 166. Al Uzri A, Stablein DM, Cohn A. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation*. 2001;72(6): 1020-1024.
 167. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation*. 2001;72(10):1655-1661.
 168. First MR, Gerber DA, Hariharan S, Kaufman DB, Shapiro R. Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2002;73(3):379-386.
 169. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiat*. 2013;70(10):1067-1075.
 170. Amed S, Dean H, Sellers EA, et al. Risk factors for medication-induced diabetes and type 2 diabetes. *J Pediatr*. 2011;159(2):291-296.
 171. Bhisitkul DM, Morrow AL, Vinik AI, Shults J, Layland JC, Rohn R. Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department. *J Pediatr*. 1994;124(4):547-551.
 172. Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R, Tenore A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr*. 2001;90(6):618-622.
 173. Gauglitz GG, Herndon DN, Kulp GA, Meyer WJ 3rd, Jeschke MG. Abnormal insulin sensitivity persists up to three years in pediatric patients post-burn. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1656-1664.
 174. Saz EU, Ozen S, Simsek Goksen D, Darcan S. Stress hyperglycemia in febrile children: relationship to prediabetes. *Minerva Endocrinol*. 2011;36(2):99-105.
 175. Weiss SL, Alexander J, Agus MS. Extreme stress hyperglycemia during acute illness in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(9):626-632.
 176. Herskowitz RD, Wolfsdorf JJ, Ricker AT, et al. Transient hyperglycemia in childhood: identification of a subgroup with imminent diabetes mellitus. *Diabetes Res*. 1988;9(4):161-167.
 177. Schatz DA, Kowa H, Winter WE, Riley WJ. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. *J Pediatr*. 1989; 115(5 Pt 1):676-680.
 178. Vardi P, Shehadeh N, Etzioni A, et al. Stress hyperglycemia in childhood: a very high risk group for the development of type I diabetes. *J Pediatr*. 1990;117(1 Pt 1):75-77.
 179. Herskowitz- Dumont R, Wolfsdorf J I, Jackson RA, Eisenbarth GS. Distinction between transient hyperglycemia and early insulin-dependent diabetes mellitus in childhood: a prospective study of incidence and prognostic factors. *J Pediatr*. 1993;123(3):347-354.
 180. Bhisitkul DM, Vinik AI, Morrow AL, et al. Prediabetic markers in children with stress hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150 (9):936-941.
 181. Shehadeh N, On A, Kessel I, et al. Stress hyperglycemia and the risk for the development of type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1997;10(3):283-286.