

СТАНДАРТИ ТА КОНСЕНСУСИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2021.— № 4.— С. 40—58.

Консенсус керівних настанов з клінічної практики ISPAD 2018 р. Розділ 4. Діагностика та лікування моногенного діабету у дітей та підлітків¹

A.T. Hattersley, S.A.W. Greeley, M. Polak, O. Rubio-Cabezas, P.R. Njolstad, W. Mlynarski, L. Castano, A. Carlsson, K. Raile, D.V. Chi, S. Ellard, M.E. Craig

Ключові слова: моногенний діабет, діти і підлітки

1. ЩО НОВОГО

- Опис додаткових підтипів моногенного діабету.
- Більше даних про тривалу ефективність та безпечність, зокрема відсутність тяжкої гіпоглікемії при лікуванні сульфонілсечовиною у пацієнтів з К-АТФ-залежним неонатальним цукровим діабетом (К-АТФ-НЦД).
- Неонатальний цукровий діабет, пов'язаний із хромосомою 6, піддається лікуванню сульфонілсечовиною.
- Секвенування наступного покоління (NGS) дає змогу одночасно аналізувати багато генів за нижчої вартості та має стати можливою альтернативою традиційному генетичному тестуванню.
- Варіанти, виявлені за допомогою генетичного тестування, мають бути класифіковані за даними Американського коледжу медичної генетики та геноміки (ACMG) 2015 р. і настанов Асоціації молекулярної патології (AMP).

2. РЕКОМЕНДАЦІЇ

- Моногенний діабет є рідкісним захворюванням (у дітей — від 1 до 6 %) (В).

- Усім пацієнтам, яким діагностовано діабет у перші 6 міс життя, слід негайно провести молекулярно-генетичне тестування для визначення підтипу моногенного неонатального цукрового діабету (НЦД), оскільки у цій підгрупі цукровий діабет (ЦД) 1 типу є надзвичайно рідкісним (В). У пацієнтів, яким діагностовано ЦД у віці від 6 до 12 міс, тестування на НЦД слід проводити лише у разі відсутності острівцевих анти-тіл, оскільки більшість пацієнтів цієї вікової групи мають ЦД 1 типу (В).
- Молекулярно-генетичний діагноз НЦД надасть інформацію про те, які пацієнти мають мутацію калієвих каналів і можуть отримувати лікування високими дозами сульфонілсечовини, які пацієнти мають транзиторий НЦД (ТНЦД), що матиме ремісію, але згодом може рецидивувати. Крім того, діагноз надає відомості про інші ймовірні симптоми, наприклад, екзокринну недостатність підшлункової залози та затримку розвитку (В).
- Діагноз MODY слід запідозрити у таких випадках:
- сімейна історія діабету в одного з батьків та родичів першого ступеня у пацієнтів, які не мають ознак ЦД (відсутність острівцевих аутоантитіл, низька або відсутня потреба в інсуліні

¹ Hattersley AT, Greeley SAW, 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. <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>.

Стаття надійшла до редакції 17 листопада 2021 р.

Науковий переклад: Глоба Євгенія Вікторівна, к. мед. н., ст. наук. співроб., пров. наук. співроб. відділу дитячої ендокринології УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. E-mail: ie.globa@i.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7885-8195>

- пізніше ніж через 5 років після маніфестації захворювання (стимульований С-пептид > 200 пмоль/л) та відсутність ознак ЦД 2 типу (виразне ожиріння, чорний акантоз);
- незначна стабільна гіперглікемія натще, яка не прогресує. Такі випадки слід перевірити на мутації гена глюкокінази (GCK-MODY), що є найпоширенішою причиною стійкої випадкової гіперглікемії в дитячій популяції (В).
 - Специфічні симптоми можуть вказати підтипи MODY, наприклад за наявності ураження нирок або ниркових кіст (HNF1B-MODY) або макросомії та/або гіпоглікемії новонароджених (HNF4A-MODY) (С).
 - При сімейному аутосомно-домінантному симптоматичному діабеті насамперед слід розглянути мутації в гені гепатоцит-нуклеарного фактора-1А (HNF1A) (HNF1A-MODY), тоді як мутації в гені глюкокінази (GCK-MODY) є найпоширенішими за частотою за відсутності симптомів або виразної гіперглікемії (В).
 - Про результати генетичного тестування слід повідомляти сім'ям чітко та однозначно, оскільки ці результати можуть мати великий вплив на клінічне ведення (Е).
 - Рекомендується направлення до спеціаліста з моногенного діабету або до зацікавленого відділу клінічної генетики, де можливе прогностичне тестування безсимптомних осіб (Е).
 - Деякі типи MODY чутливі до сульфонілсечовини, такі як HNF1A-MODY та HNF4A-MODY (В).
 - М'яка гіперглікемія натще, спричинена GCK-MODY, не прогресує протягом дитинства, у пацієнтів не виникає ускладнень (В), вони не реагують на низькі дози інсуліну або пероральних препаратів (С), тому не мають отримувати лікування.
 - Встановлення правильного молекулярного діагнозу MODY дає змогу уникнути помилкового діагностування ЦД 1 або 2 типу, надає точніший прогноз щодо ризику розвитку ускладнень, дає змогу уникнути стигматизації та обмежень щодо можливості працевлаштування (особливо у разі GCK-MODY), та прогнозувати ризик розвитку ЦД у родичів першого ступеня (якщо це не мутація *de novo*) або нащадків.

3. ВСТУП

Моногенний діабет є результатом одного або декількох дефектів в одному гені.

Хвороба може успадковуватися в сім'ях домінантно, рецесивно або неменделівським успадкуванням чи виявлятися як спонтанний випадок через мутацію *de novo* (тобто не успадковуватися від батьків). Ідентифіковано понад 40 генетичних підтипів моногенного діабету, кожен з яких має типовий фенотип і специфічну схему успадкування.

Сімейна форма легкого діабету, що спостерігалася у підлітковому віці або у ранньому зрілому

віці, вперше описана багато років тому [1, 2]. Незважаючи на те, що діабет був наявний у молодих пацієнтів, хвороба клінічно нагадувала ЦД 2 типу у літніх осіб, а нещодавно визнаний підтип сімейного діабету став відомим під аббревіатурою MODY (діабет дорослого типу у молодих) [3]. Оскільки пацієнти з MODY передавали хворобу нащадкам за аутосомно-домінантним типом успадкування, було запідозрено, що це може бути моногенний розлад [4]. Нині MODY є найпоширенішим видом моногенного діабету.

Усі відомі підтипи MODY спричинені гетерозиготними мутаціями генів, що домінантно діють, важливих для розвитку або функції β-клітин [1]. Однак протягом останніх декількох років ідентифіковано низку типів моногенного діабету, які клінічно та генетично відрізняються від MODY [5]. Пацієнти можуть мати домінантні мутації, що виникають *de novo*. У таких випадках відсутній сімейний анамнез, що свідчить про моногенний стан [6–8]. Ці факти поряд із недостатньою обізнаністю заважають установленню клінічного діагнозу, тому у більшості дітей з генетично доведеним моногенним діабетом спочатку неправильно діагностують ЦД 1 типу [9, 10] або 2 типу [11, 12]. Хоча моногенний діабет є рідкісним, на його частку припадає від 1 до 6 % випадків ЦД у дітей [13–18].

4. КЛІНІЧНА АКТУАЛІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ МОНОГЕННОГО ЦУКРОВОГО ДУБЕТУ

Виявлення дітей з моногенним ЦД зазвичай поліпшує їм медичну допомогу. Результат точної молекулярної діагностики допомагає передбачити очікуваний клінічний перебіг захворювання та налаштувати найбільш відповідне лікування у конкретного пацієнта, включаючи фармакологічне лікування. Крім того, це має важливе значення для сім'ї, оскільки дає можливість генетичного консультування і часто зумовлює розширене генетичне тестування в інших членів сім'ї з діабетом або гіперглікемією, які також можуть бути носіями мутації, тим самим покращуючи класифікацію діабету.

4.1. Вибір кандидатів для молекулярного тестування

На відміну від ЦД 1 та 2 типу, щодо яких немає жодного специфічного діагностичного генетичного тесту, для діагностики моногенного діабету молекулярно-генетичне тестування є як чутливим, так і специфічним методом. Нині генетичне тестування доступне у багатьох країнах, його слід розглянути у пацієнтів із підозрою на моногенний діабет (див. нижче). Відповідна інформована згода/дозвіл має бути отриманий від пацієнта та його законних опікунів. Генетичне тестування за деяких умов доступне безкоштовно на дослідницькій основі в певних академічних закладах

(наприклад, www.diabetesgenes.org; <http://monogenicdiabetes.uchicago.edu>; <http://www.pediatrics.umed.pl/team/en/contact>; www.mody.no; <http://www.euro-wabb.org/en/european-genetic-diagnostic-laboratories>).

NGS дає змогу одночасно аналізувати багато генів за нижчу вартість, ніж за 1 ген, і вже замінило багато тестів одного гена за допомогою секвенування Сангера або інших методів [19–23]. Такі NGS-панелі є ефективним способом всебічного тестування, але, оскільки вони мають велику вартість, доцільно застосовувати раціональний підхід до відбору пацієнтів для молекулярного тестування. Більше того, деякі панелі NGS містять гени, щодо яких немає вагомих доказів причинно-наслідкового зв'язку з моногенним діабетом, це може призвести до помилкової діагностики з несприятливими наслідками для пацієнта та членів сім'ї, які проходять каскадне тестування. У пацієнтів з НЦД генетичне тестування дає змогу зменшити витрати завдяки впровадженню дешевшого лікування. Тестування на MODY у відповідних групах населення також може бути економічно вигідним [24, 25]. Таким чином, комплексне тестування відповідним чином відібраних пацієнтів стає економічнішим підходом, який може забезпечити генетичний діагноз, що сприятиме поліпшенню лікування ЦД [26]. Цільове секвенування генів може бути доцільним для деяких пацієнтів, наприклад, для вагітної пацієнтки з м'якою гіперглікемією натще, в якій швидкий тест на виявлення мутації *GCK* інформуватиме щодо ведення вагітності. Для більшості пацієнтів із підозрою на моногенний діабет NGS забезпечує оптимальний підхід до клінічної допомоги, оскільки дає змогу встановити генетичний діагноз, що часто передуює розвитку додаткових клінічних ознак, визначає прогноз та клінічне ведення [24–26].

4.2. Коли діагноз цукрового діабету 1 типу у дітей може бути неправильним?

Особливості діагнозу у дітей, у яких спочатку встановлено ЦД 1 типу, але можливий діагноз моногенного діабету, наведено нижче.

За винятком віку на момент захворювання < 6 міс, жоден із симптомів не є патогномонічним і має розглядатися разом з іншими, а не окремо:

1. Діабет, який діагностовано до 6-місячного віку (ЦД 1 типу надзвичайно рідкісний у цій віковій групі), або розгляньте можливість НЦД, якщо діагноз встановлено у віці від 6 до 12 міс за відсутності даних про автоантитіла або якщо пацієнт має інші ознаки (вроджені дефекти), або незвичайна сімейна історія [2, 27].
2. Сімейний анамнез діабету в одного з батьків та інших родичів першого ступеня батька/матері.
3. Відсутність острівцевих автоантитіл, особливо при визначенні на момент маніфестації захворювання.

4. Збережена функція β -клітин з низькою потребою в інсуліні та наявністю С-пептиду (в крові або сечі) протягом тривалого часу після фази часткової ремісії (принаймні 5 років після маніфестації ЦД).

4.3. Коли діагноз цукрового діабету 2 типу у дітей може бути неправильним?

У молодих осіб ЦД 2 типу часто спостерігається в період статевого дозрівання. Більшість пацієнтів страждають на ожиріння. Оскільки не існує тесту на ЦД 2 типу та ожиріння набуло поширення серед дітей, пацієнти з моногенним діабетом також можуть страждати ожирінням і його дуже складно відрізнити від ЦД 2 типу. Нижче наведено особливості, які допомагають запідозрити діагноз моногенного діабету:

1. Відсутність тяжкого ожиріння.
2. Відсутність чорного акантозу та/або інших маркерів метаболічного синдрому.
3. Сімейний анамнез діабету в одного з батьків та інших родичів першого ступеня батька/матері, особливо якщо хтось із членів сім'ї з ЦД не страждає на ожиріння.
4. Незвичний розподіл жиру, наприклад, центральне ожиріння з тонкими або м'язовими кінцівками.

4.4. Інтерпретація генетичних знахідок

Попри очевидну клінічну перевагу завдяки підвищеній обізнаності та доступніших послуг генетичної діагностики, слід з обережністю інтерпретувати генетичні знахідки. Те, як клініцист інтерпретує генетичний звіт, має великий вплив на майбутнє клінічне ведення пацієнта та його родини. Тому надзвичайно важливо, щоб результати були чіткими та однозначними, щоб гарантувати, що як клініцисти, так і пацієнти отримують адекватну і зрозумілу інформацію. Опубліковано рекомендації щодо інформації, яка має міститися у звіті лабораторії молекулярної генетики при тестуванні на MODY [28], зокрема про метод, використаний для скринінгу мутацій, обмеження тесту, класифікацію варіанта як патогенного/ймовірного патогенного або невизначеного значення (разом із доказами, де це доцільно) та інформацію про ймовірність того, що потомство успадкує хворобу. Лабораторія, яка повідомляє результати, має відповідати рекомендаціям щодо класифікації варіантів ACMG/AMP [29]. Рекомендується направлення до спеціалізованого підрозділу (генетики діабету або клінічної генетики), якщо необхідне прогностичне тестування безсимптомних осіб.

Якщо тестування виявляє варіант невизначеного значення, то проводять консультацію з експертним центром, який має досвід моногенного діабету, що часто може надати додаткове уявлення про тлумачення та рекомендації щодо подальших дій.

5. СПЕЦИФІЧНІ ПІДВИДИ МОНОГЕННОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ЇХ ЛІКУВАННЯ

У дітей більшість випадків моногенного діабету є наслідком мутації в генах, що спричиняють втрату або дисфункцію β -клітин, хоча діабет рідко може виникати внаслідок мутацій, що призводять до дуже тяжкої резистентності до інсуліну. Клінічні сценарії, коли слід розглядати діагноз моногенного діабету:

1. Діабет, що виявляється до 6-місячного віку (НЦД).
2. Аутосомно-домінантна сімейна м'яка гіперглікемія або діабет.
3. Цукровий діабет, пов'язаний з екстрапанкреатичними симптомами (наприклад, вроджені вади серця або шлунково-кишкового тракту, вади розвитку мозку, тяжка діарея або інші автоімунні захворювання з дуже молодого віку).
4. Моногенні синдроми резистентності до інсуліну (див. нижче: характеризуються високим рівнем інсуліну або високими потребами в інсуліні; ненормальним розподілом жиру з браком підшкірного жиру, особливо в кінцівках; дисліпідемія, особливо високий рівень тригліцеридів; та/або значний чорний акантоз).

6. НЕОНТАЛЬНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, ДІАГНОСТОВАНИЙ У ПЕРШІ 6–12 МІС ЖИТТЯ

Клінічні вияви автоімунного діабету 1 типу надзвичайно рідкісні у віці до 6 міс [27, 30]. Незважаючи на те, що автоантитіла проти β -клітинних антигенів іноді можуть бути виявлені у немовлят, хворих на ЦД [27], прийнято вважати, що мутації в низці генів, пов'язаних з імунною функцією (наприклад, *FOXP3*, *STAT3* або *LRBA*), а не з ЦД 1 типу, становитимуть більшість цих випадків [31–33]. Тому всі пацієнти, яким діагностовано ЦД до 6-місячного віку, мають пройти генетичне тестування на моногенний НЦД. Деякі випадки НЦД можуть бути діагностовані в період між 6-м і 12-м місяцями життя [34, 35], хоча більшість цих пацієнтів страждає на ЦД 1 типу. Причини для розгляду генетичного тестування у пацієнтів із маніфестацією діагнозу в період між 6-м і 12-м місяцями: негативний результат тестування на автоантитіла, наявність екстрапанкреатичних симптомів (шлунково-кишкові аномалії або вроджені дефекти), незвичайний сімейний анамнез або розвиток множинних автоімунних захворювань у молодому віці (можливість моногенної причини автоімунних реакцій, зокрема при *FOXP3*, що в деяких випадках може виникати пізніше 6-місячного віку).

Багато пацієнтів з НЦД народжуються малими для гестаційного віку, що свідчить про внутрішньоутробний дефіцит секреції інсуліну, оскільки останній має потужний стимулювальний ефект

під час внутрішньоутробного розвитку. Близько половини дітей потребуватимуть довічного лікування для контролю гіперглікемії у разі перманентного цукрового діабету неонатального (ПНЦД). В інших випадках ЦД може ввійти в ремісію протягом декількох тижнів або місяців (ТНЦД), хоча він може рецидивувати пізніше в житті. В обох випадках ЦД трапляється частіше ізольовано або виявляється першим захворюванням. У деяких пацієнтів виявляють різноманітні екстрапанкреатичні симптоми, які можуть вказувати на певний ген, але оскільки ці особливості спочатку часто не виявляються, вони не завжди можуть бути корисними для призначення генетичного тестування, тоді як раннє всебічне тестування часто дає змогу результатам генетичного тестування передувати виявленню інших ознак (табл. 1).

Генетичну основу ТНЦД з'ясовано: близько двох третин випадків спричинені аномаліями в імпринтінговому регіоні хромосоми 6q24 [36, 37] з активуючими мутаціями будь-якого з генів, що кодують дві субодиниці АТФ-чутливого калієвого (К-АТФ) каналу β -клітинної мембрани (*KCNJ11* або *ABCC8*), що спричиняє більшість решти випадків (К-АТФ-НЦД) [38]. Меншість випадків ТНЦД зумовлені мутаціями в інших генах, зокрема *HNF1B* [39], *INS* [40] тощо. Однак генетична причина близько 20 % випадків ПНЦД залишається невідомою, хоча найпоширенішою відомою причиною у неспоріднених шлюбках є мутації в К-АТФ-каналі або гені *INS* [26, 41]. Якщо батьки мають споріднений шлюб, то синдром Волкотта-Раллісона або гомозиготні мутації гена *GCK* є найпоширенішою етіологією [42].

6.1. Транзиторний неонатальний діабет унаслідок імпринтингових аномалій 6q24

Аномалії в локусі 6q24, що охоплюють два гені-кандидати *PLAGL1* та *HUMAI*, є найпоширенішою причиною НЦД і завжди призводять до ТНЦД [43]. За звичайних обставин експресується лише алель, що успадковується від батька. ТНЦД асоціюють з надмірною експресією імпринтованих генів [44] трьома різними молекулярними механізмами: батьківська уніпарентна дисомія хромосоми 6 (повна або часткова; на її частку припадає 50 % випадкових випадків ТНЦД), незбалансована батьківська дуплікація локусу 6q24 (виявляється у більшості сімейних випадків) та патологічне метилювання материнського алеля (виявляється у деяких спорадичних випадках) [45]. Дефекти метилювання можуть впливати лише на локус 6q24 або виникати в контексті генералізованого синдрому гіпометилювання поряд з іншими клінічними ознаками (вроджені дефекти серця, вади розвитку мозку тощо) [46]. Деякі випадки ТНЦД, вторинні щодо множинних дефектів метилювання, спричинені рецесивними мутаціями в гені *ZFP57*, гені на хромосомі 6p, який бере участь у регуляції метилювання ДНК [47].

Таблиця 1
Моногенні підтипи діабету у новонароджених і дітей раннього віку [42]

Ген	Локус	Спадковість	Інші клінічні особливості	Джерело
Аномальний розвиток підшлункової залози				
<i>PLAGL1/HYMAI</i>	6q24	Варіативна (імпринтинг)	ТНЦД ± макроглюсія ± пупкова грижа	[36]
<i>ZFP57</i>	6p22.1	Рецесивний	ТНЦД (синдром множинного гіпометилування) ± макроглюсія ± затримка розвитку ± пупкові дефекти ± вроджена вада серця	[47]
<i>PDX1</i>	13q12.1	Рецесивний	ПНЦД + агенезія підшлункової залози (стеаторея)	[200]
<i>PTF1A</i>	10p12.2	Рецесивний	ПНЦД + агенезія підшлункової залози (стеаторея) + гіпоплазія/аплазія мозочка + дисфункція центрального дихання	[201]
<i>PTF1A enhancer</i>	10p12.2	Рецесивний	ПНЦД + агенезія підшлункової залози без особливостей центральної нервової системи	[108]
<i>HNF1B</i>	17q21.3	Домінантний	ПНЦД + гіпоплазія підшлункової залози та кісти нирок	[39]
<i>RFX6</i>	6q22.1	Рецесивний	ПНЦД + атрезія кишечника + агенезія жовчного міхура	
<i>GATA6</i>	18q11.1-q11.2	Домінантний	ПНЦД + агенезія підшлункової залози + вроджені вади серця + аномалії жовчовивідних шляхів	[109]
<i>GATA4</i>	8p23.1	Домінантний	ПНЦД + агенезія підшлункової залози + вроджені вади серця	[203]
<i>GLIS3</i>	9p24.3-p23	Рецесивний	ПНЦД + вроджений гіпотиреоз + глаукома + фіброз печінки + ниркові кісти	[204]
<i>NEUROG3</i>	10q21.3	Рецесивний	ПНЦД + кишковий анендокриноз (мальабсорбтивна діарея)	[205]
<i>NEUROD1</i>	2q32	Рецесивний	ПНЦД + гіпоплазія мозочка + погіршення зору + глухота	[206]
<i>PAX6</i>	11p13	Рецесивний	ПНЦД + мікроофтальм + вади розвитку мозку	[207]
<i>MNX1</i>	7q36.3	Рецесивний	ПНЦД + затримка розвитку + крижова агенезія + анус, що сліпо закінчується	[19]
<i>NKX2-2</i>	20p11.22	Рецесивний	ПНЦД + затримка розвитку + гіпотонія + низький зріст + глухота + закрепи	[32]
Аномальна функція β-клітин				
<i>KCNJ11</i>	11p15.1	Спонтанний або доміантний	ПНЦД /ТНЦД ± DEND	[6]
<i>ABCC8</i>	11p15.1	Спонтанний, доміантний або рецесивний	ТНЦД /ПНЦД ± DEND	[59]
<i>INS</i>	11p15.5	Рецесивний	Ізольований ПНЦД або ТНЦД	[40]
<i>GCK</i>	7p15-p13	Рецесивний	Ізольований ПНЦД	[102]
<i>SLC2A2 (GLUT2)</i>	3q26.1-q26.3	Рецесивний	Синдром Фанконі-Бікеля: ПНЦД + гіпергалактоземія, дисфункція печінки	[208]
<i>SLC19A2</i>	1q23.3	Рецесивний	Синдром Роджера: ПНЦД + мегалобластна анемія, що реагує на тіамін, сенсоневральна глухота	[209]
Деструкція β-клітин				
<i>INS</i>	11p15.5	Спонтанний або доміантний	Ізольований ПНЦД	[8]
<i>EIF2AK3</i>	2p11.2	Рецесивний	Синдром Волкотта-Раллісона: ПНЦД + скелетна дисплазія + періодичні порушення функції печінки	[96]
<i>IER3IP1</i>	18q21.2	Рецесивний	ПНЦД + мікроцефалія + лізенцефалія + епілептична енцефалопатія	[210]
<i>FOXP3</i>	Xp11.23-p13.3	X-зчеплений, рецесивний	Синдром IPEX (автоімунна ентеропатія, екзема, автоімунний гіпотиреоз та підвищений рівень IgE)	[211]
<i>WFS1</i>	4p16.1	Рецесивний	ПНЦД* + атрофія зорового нерва ± нецукровий діабет ± глухота	[149]
<i>WFS1</i>	4p16.1	Домінантний	ПНЦД або діабет з початком у дитинстві + вроджена катаракта + глухота	[212]

Примітка. DEND – затримка розвитку, епілепсія та цукровий неонатальний діабет; IPEX – X-зчеплена імунна дисрегуляція, поліендокринопатія, ентеропатія; ПНЦД – перманентний цукровий діабет неонатальний; ТНЦД – транзиторий неонатальний цукровий діабет.

*Середній вік діагнозу серед пацієнтів з мутацією в гені *WFS1* становить близько 5 років [154].

Пацієнти з аномаліями в локусі 6q24 народжуються зі значною затримкою внутрішньоутробного розвитку і дуже рано (зазвичай протягом першого тижня життя) мають тяжку, але некетоцичну гіперглікемію [45, 48]. Незважаючи на тяжкість початкового стану, дозу інсуліну можна швидко зменшити, тому більшість пацієнтів не потребують лікування в середньому через 12 тиж. У третини пацієнтів спостерігається макроглюсія, рідше — пупкова грижа. Після ремісії у незначній частини пацієнтів виявлятиметься клінічно значуща гіпоглікемія, яка в деяких випадках потребує тривалого лікування [49, 50]. Під час ремісії може спостерігатися транзиторна гіперглікемія при інтеркурентних захворюваннях [51]. З часом діабет рецидивує принаймні у 50–60 % пацієнтів, а за даними [52], навіть у більш ніж 85 %, зазвичай у період статевого дозрівання, хоча рецидиви зареєстровано ще у віці 4 років. Рецидив клінічно нагадує ранній діабет 2 типу і характеризується втратою секреції першої фази інсуліну. Оскільки у більшості випадків має місце певний ступінь ендогенної функції β-клітин, терапія інсуліном не завжди необхідна, такі пацієнти можуть реагувати на пероральні препарати сульфонілсечовини або інші препарати, які застосовують при ЦД 2 типу [53–55].

Описані вище фази не є незворотними у кожного пацієнта. Цікаво, що у деяких родичів-носіїв розвиток ЦД 2 типу або гестаційного діабету відбувається у зрілому віці без будь-яких доказів наявності НЦД. Невелика частина пацієнтів має ранній початок ЦД без ожиріння та неавтоімунний діабет без сімейного анамнезу НЦД. Це свідчить про значну мінливість фенотипу, можливо, пов'язану з іншими генетичними або епігенетичними чинниками, які можуть впливати на зміни клінічної експресії локусу 6q24 [36, 56].

Роль генетичного консультування залежить від основного молекулярного механізму. Уніпарентна дисомія хромосоми 6 зазвичай спорадична, тому ризик рецидивів у братів і сестер та потомства низький. Коли виявляється дуплікація батьківського локусу 6q24, уражені новонароджені хлопчики мають 50 % шанс передати мутацію та хворобу дітям. У новонароджених дівчаток дуплікація передаватиметься, але в їх дітей захворювання не розвиватиметься. У цьому випадку ТНЦД може повторитися в наступному поколінні, оскільки їх безсимптомні сини передають молекулярний дефект власним дітям. Деякі дефекти метилювання (наприклад ZFP57) мають аутомно-рецесивне успадкування, а отже, ризик рецидиву становить 25 % для братів і сестер та є майже незначним для нащадків пацієнта.

6.2. Неонатальний діабет унаслідок мутацій у генах К-АТФ-каналу (К-АТФ-НЦД)

К-АТФ-канал — це гетероктамерний комплекс, утворений чотирма субодинамиціями Kir6.2, що формують пори, і чотирма регуляторними субодинамиціями SUR1, кодованими генами *KCNJ11* та *ABCC8* відповідно [57]. Вони регулюють секрецію інсуліну, пов'язуючи внутрішньоклітинний метаболічний стан з електричною активністю β-клітинної мембрани. Будь-яке збільшення внутрішньоклітинної метаболічної активності індукує збільшення співвідношення АТФ/АДФ у β-клітині підшлункової залози, що закриває К-АТФ-канал і призводить до деполяризації клітинної мембрани, це запускає секрецію інсуліну [58]. Активуючі мутації в гені *KCNJ11* або *ABCC8*, які перешкоджають закриттю К-АТФ-каналів, а отже, секреції інсуліну у відповідь на гіперглікемію, є найпоширенішою причиною ПНЦД [6, 59–62] (рисунк)

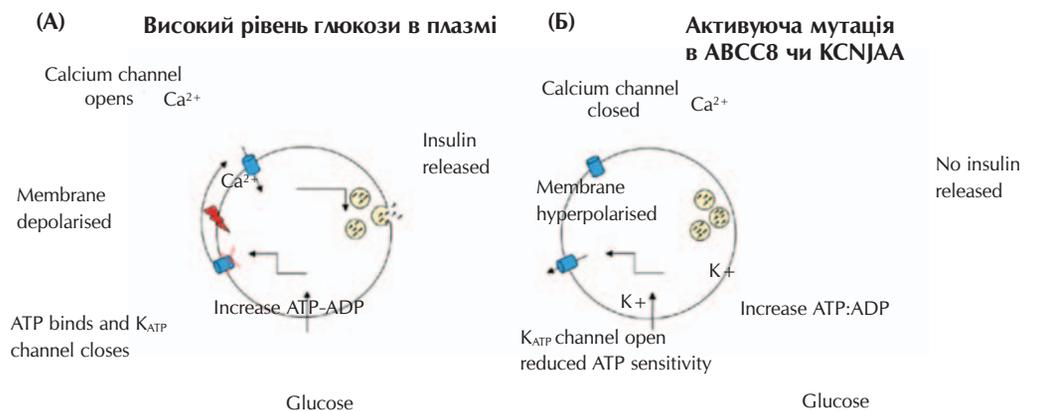


Рисунок. Секреція інсуліну у β-клітині підшлункової залози в нормальній клітині в середовищі з високим рівнем глюкози в плазмі (А) та клітині з мутацією в К-АТФ-каналі (Б) [199]:

А — глюкоза потрапляє в клітину і метаболізується, спричиняючи збільшення АТФ, закриття К-АТФ-каналу через зв'язування АТФ, мембрана деполяризується і надходження іонів кальцію спричиняє вивільнення інсуліну з везикул, де він зберігається; Б — активуюча мутація в К-АТФ-каналі призводить до нездатності АТФ зв'язуватися з каналом, унаслідок цього канал залишається відкритим, мембрана — гіперполяризованою, інсулін не виділяється.

і другою за частотою причиною ТНЦД [38]. Також повідомлялося про нонсенс-мутація з втратою функції в гені *ABCC8*, що призводить до посилення функції каналу [63].

Більшість пацієнтів з мутаціями в гені *KCNJ11* мають ПНЦД, а не ТНЦД (90 та 10 % відповідно), тоді як мутації в гені *ABCC8* частіше спричиняють ТНЦД (близько у 66 % випадків) [59, 64]. Немає суттєвих відмінностей між двома підтипами НЦД щодо тяжкості затримки внутрішньоутробного розвитку або віку при діагностиці діабету [38]. Пацієнти з мутацією в К-АТФ-каналах зазвичай мають легшу затримку внутрішньоутробного розвитку і діагностуються дещо пізніше, ніж пацієнти з аномаліями локусу 6q24, що вказує на менш тяжкий дефіцит інсуліну протягом останніх місяців внутрішньоутробного розвитку та на момент народження. У пацієнтів з К-АТФ-ТНЦД ЦД зазвичай проходить пізніше і рецидивує раніше, ніж у пацієнтів з 6q24-ТНЦД [38].

Зазначені клінічні особливості у пацієнтів з К-АТФ-НЦД дають підставу припустити інсулінозалежність із низьким рівнем С-пептиду, або таким, що не визначається, та частими виявами діабетичного кетоацидозу [65]. Додатково до ЦД у майже 20 % пацієнтів з мутаціями в гені *KCNJ11* спочатку виявляють супутні неврологічні розлади [6, 66, 67] відповідно до експресії К-АТФ-каналів у нейронах і м'язових клітинах [58, 68]. Мутації, що найбільш пошкоджують, також пов'язані з помітною затримкою розвитку та ранньою епілепсією і відомі як синдром DEND (затримка розвитку, епілепсія та НЦД). Частіше трапляється проміжний синдром DEND, який характеризується неонатальним діабетом та менш тяжкою затримкою розвитку без епілепсії. Рідше повідомляють про неврологічні особливості у пацієнтів з мутаціями в гені *ABCC8* [59, 60]. Нещодавні дослідження з використанням детального тестування показали, що легкі аномалії неврологічного розвитку трапляються навіть у пацієнтів з м'якішими мутаціями, що раніше вважали причиною лише ізольованого ЦД. У деяких дослідженнях із використанням контролю братів і сестер виявлено легкі, але значні порушення у декількох сферах, зокрема IQ, показників навчальної успішності та виконавчої функції. Багато пацієнтів відповідали критеріям розладу координації розвитку (зокрема зорово-просторової диспраксії), розладу гіперактивності з дефіцитом уваги, тривожного розладу або аутизму та/або мали проблеми з поведінкою або сном [52, 69–72].

Близько 90 % пацієнтів з мутаціями, що активують, у генах К-АТФ-каналу можуть бути переведені з інсуліну на препарати сульфонілсечовини (*off-label*) [73, 74] (та особисте спілкування з доктором наук Ж. Белтраном (Університетська лікарня Неккера, Франція)). У 2018 р. отримано дозвіл на продаж в Європейському Союзі фарма-

цевничної суспензії глібенкламіду, розробленої для дітей [75].

Лікування сульфонілсечовиною суттєво поліпшує глікемічний контроль і виявляється довготривалим з лише мінімальною гіпоглікемією, яка не є тяжкою [76, 77]. Для лікування потрібні високі дози, якщо розраховувати їх на масу тіла порівняно з дорослими з ЦД 2 типу, які зазвичай потребують близько 0,5 мг/кг маси тіла на добу глібенкламіду, хоча повідомлялося про дози до 2,3 мг/кг маси тіла на добу [78, 79]. Необхідна доза залежить здебільшого від віку, в якому пацієнт починає приймати сульфонілсечовину, а також від специфічної мутації [80, 81]. Багатьом пацієнтам вдалося поступово знижувати дозу сульфонілсечовини після переходу, зберігаючи при цьому відмінний глікемічний контроль [73, 82]. Єдиними побічними ефектами, про які повідомлено, є мінуща діарея та зміна кольору зубів [83, 84]. Деякі дослідження зображень мозку показали, що препарати сульфонілсечовини можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, але підтримувальні дози мають обмежені переваги [85–87]. Багато повідомлень свідчать, що сульфонілсечовина може частково поліпшувати деякі неврологічні симптоми, але ступінь можливого поліпшення може залежати від того, наскільки рано розпочате лікування [88–91].

Мутації в гені *KCNJ11*, що спричиняють НЦД, завжди гетерозиготні. Оскільки близько 90 % цих мутацій виникають *de novo*, зазвичай немає сімейної історії НЦД [92], але в сімейних випадках спостерігається аутосомно-домінантне успадкування. Ризик рецидиву для нащадків ураженого пацієнта становить 50 %. Це також справедливо для більшості пацієнтів з мутаціями в гені *ABCC8*, які активують. Однак деякі пацієнти є гомозиготними або компаундними гетерозиготними за двома різними мутаціями, і НЦД успадковується рецесивно [60]. У цьому випадку ризик НЦД для майбутніх братів і сестер становить 25 %, але майже відсутній для нащадків ураженого пацієнта. Повідомляється про мозаїцизм зародкових ліній (мутації, наявні в гонадах, але не виявляються в крові), у декількох сім'ях [92], тому неуразеним батькам дитини з імовірно мутацією *de novo* слід повідомити, що ризик рецидиву у братів і сестер низький, але не незначний.

6.3. Неонатальний діабет унаслідок мутації в гені *INS*

Гетерозиготні мутації в гені препроінсуліну (*INS*) є другою за частотою причиною ПНЦД після мутацій у К-АТФ-каналах [8, 93, 94]. Мутації зазвичай призводять до неправильно побудованої молекули проінсуліну, яка потрапляє і накопичується в ендоплазматичному ретикулумі, що спричиняє стрес ендоплазматичного ретикулуму і апоптоз β -клітин.

Ступінь затримки внутрішньоутробного розвитку у пацієнтів з гетерозиготними мутаціями в гені *INS* є подібним до такого у пацієнтів з мутацією К-АТФ-каналів. У них ЦД спостерігається у дещо пізнішому віці, хоча час маніфестації сильно варіює. Внаслідок цієї мутації пацієнти не мають неврологічних розладів [93].

Більшість гетерозиготних мутацій у гені *INS* є спорадичними (*de novo*). Лише близько 20 % пробандів мають сімейну історію аутосомно-домінантного НЦД [93]. Іноді мутації в гені *INS* призводять до перманентного діабету після 6-місячного віку, тому генетичне тестування слід розглядати в певних ситуаціях, особливо у пацієнтів з ЦД 1 типу з відсутністю антитіл [94, 95].

Окрім гетерозиготних мутацій у гені *INS*, описано гомозиготні або складні гетерозиготні мутації, що спричиняють НЦД [40]. Біалельні мутації не зумовлюють деструкції β -клітин, яка повільно прогресує, але призводять до відсутності біосинтезу інсуліну до і після народження, що пояснює набагато меншу масу тіла при народженні та ранішу маніфестацію ЦД. Оскільки хвороба рецесивно успадковується, існує її 25 % ризик у братів і сестер, але за відсутності спорідненості ризик для нащадків пацієнта є дуже низьким.

6.4. Синдром Волкотта-Раллісона

Біалельні мутації в гені *EIF2AK3* спричиняють рідкісний аутосомно-рецесивний синдром, що характеризується раннім початком ЦД, спондилоепіфізарною дисплазією і періодичним порушенням функції печінки та/або нирок [96, 97]. *EIF2AK3* (фактор ініціювання трансляції еукаріотичної $\alpha 2$ -кінази-3) кодує білок, який бере участь у регуляції реакції на стрес ендоплазматичного ретикулуму. Розвиток підшлункової залози є нормальним за відсутності функціонального білка, але неправильно згорнуті білки накопичуються в ендоплазматичному ретикулумі після народження і зрештою індують апоптоз β -клітин. Незважаючи на те, що діабет зазвичай виявляється в неонатальний період, він може маніфестувати у віці до 3–4 років. Цукровий діабет може бути першим клінічним виявом синдрому, тому цей діагноз слід ураховувати у дітей з ПНЦД, особливо якщо батьки мають споріднений шлюб або пацієнт походить із популяції з високою спорідненістю [98, 99]. Оскільки захворювання успадковується рецесивно, існує 25 % ризик його виникнення у братів і сестер, але за відсутності спорідненості ризик для нащадків пацієнта є дуже низьким.

6.5. Неонатальний діабет унаслідок мутацій у гені *GSK*

Фермент глюкокіназа вважають сенсором глюкози для β -клітин, оскільки вона каталізує обмежувальну швидкість стадії фосфорилування глюкози, а отже, дає змогу β -клітині належним чином

реагувати на ступінь глікемії [100]. Гетерозиготні мутації у гені *GSK* спричиняють сімейну легку непрогресивну гіперглікемію (див. нижче).

Однак повний дефіцит глюкокінази внаслідок мутацій обох алелів, як гомозиготних, так і компаундних гетерозиготних, заважає β -клітинам секретувати інсулін у відповідь на гіперглікемію [101, 102]. З цієї причини у пацієнтів із серйозною затримкою внутрішньоутробного розвитку зазвичай діагностують діабет протягом перших декількох днів життя і вони потребують інсулінотерапії. Окрім діабету, у пацієнтів відсутні будь-які відповідні позапанкреатичні вияви. *GSK* відповідає за 2–3 % випадків ПНЦД [42]. Цей тип ПНЦД успадковується рецесивно, тому ризик рецидиву для майбутніх братів і сестер становить 25 %. Цей діагноз слід ураховувати у пробандів, народжених від батьків із безсимптомною легкою гіперглікемією, тому рекомендовано вимірювати рівень глюкози в крові натще у батьків будь-якої дитини з НЦД, навіть коли немає відомої спорідненості або сімейної історії діабету. Лікування сульфонілсечовиною випробувано без чіткого ефекту (P.R.N., A.T.H., неопубліковані спостереження).

6.6. Синдром ІРЕХ

Мутації в гені *FOXP3* відповідають за порушення імунної регуляції, поліендокринопатію, ентеропатію та мають Х-зчеплений тип успадкування (синдром ІРЕХ) [103, 104]. Це єдина відома форма ПНЦД, пов'язана з β -клітинною аутоімунністю та виробленням аутоантитіл до підшлункової залози. У немовлят чоловічої статі, які страждають на діабет, мають імунну недостатність та/або небезпечну для життя інфекцію, слід запідозрити мутації у гені *FOXP3*. Рекомендується лікування імунодепресантами (сиролімусом або стероїдами) [105, 106]. Як альтернативу слід розглянути алогенну трансплантацію кісткового мозку з кондиціонуванням зі зниженою інтенсивністю [107].

6.7. Інші причини діабету новонароджених

Описано понад 30 генетичних підтипів діабету новонароджених. Клінічні ознаки, що спостерігаються у найпоширеніших випадках діабету у новонароджених та дітей раннього віку, наведено в табл. 1. УЗД підшлункової залози є ненадійним методом у новонароджених, тому краще використовувати функціональні тести екзокринної функції підшлункової залози (фекальна еластаза та калові жири) при оцінці наявності аплазії підшлункової залози [108, 109]. Окрім К-АТФ-НЦД та деяких пацієнтів з мутаціями у гені *SLC19A2*, які спричиняють синдром мегалобластної анемії, що реагує на тіамін (TRMA) [110], усі інші форми ЦД потребують лікування інсуліном. Пацієнти з аплазією/гіпоплазією підшлункової залози також потребуватимуть прийому ферментів.

Таблиця 2
Загальні підтипи MODY та клінічні особливості

Ген	Локус	Клінічні ознаки	Лікування	Джерело
<i>HNF4A</i>	20q12-q13.1	Макросомія та гіпоглікемія новонароджених, нирковий синдром Фанконі (при специфічній мутації)	Сульфонілсечовина	213
<i>GCK</i>	7p15-p13	Легка безсимптомна гіперглікемія	Без лікування/дієта	214
<i>HNF1A</i>	12q24.2	Ниркова глюкозурія	Сульфонілсечовина	215
<i>HNF1B</i>	17q12	Аномалії розвитку нирок, вади розвитку статевих шляхів	Інсулін	216

6.8. Генетичне тестування слід проводити при маніфестації цукрового діабету у дитини віком до 6 міс

Генетичне тестування дає змогу визначити тип моногенного діабету у понад 80 % пацієнтів, у яких діабет діагностовано до 6 міс [111]. Як зазначено вище, це впливатиме на лікування, а також на прогноз клінічних особливостей. Це означає, що при діагностуванні діабету у дитини віком до 6 міс рекомендується проводити молекулярно-генетичне тестування. Більше не потрібно чекати, щоб визначити, чи настане ремісія, чи не з'являться інші симптоми, оскільки великі лабораторії пропонують комплексне і швидке тестування всіх підтипів НЦД, що змінить лікування.

7. АУТОСОМНА ДОМІНАНТНА СІМЕЙНА ПОМІРНА ГІПЕРГЛІКЕМІЯ ТА ДІАБЕТ (MODY)

Синдроми MODY — це форми моногенного діабету, які характеризуються порушенням секреції інсуліну з мінімальними дефектами дії інсуліну або їх відсутністю [112]. Генетичні підтипи MODY відрізняються за віком маніфестації, характером гіперглікемії та реакцією на лікування. Більшість з них спричиняють ізольований діабет і тому можуть бути неправильно діагностовані як сімейний діабет 1 або 2 типу [11, 113]. До класичних критеріїв MODY належить сімейна історія діабету, хоча також відомі епізодичні мутації *de novo* у низці генів [114].

Три гени відповідають за більшість випадків MODY (*GCK*, *HNF1A* і *HNF4A*) та описані нижче. Принаймні 14 генів спричиняють діабет із MODY-подібним фенотипом (табл. 2). Деякі панелі включатимуть усі ці гени або, можливо, багато інших генів, пов'язаних з надзвичайно рідкісними рецесивними причинами. За наявності розширеного тестування багатьма лабораторіями слід з обережністю інтерпретувати результати тестів, оскільки часто дуже мало інформації, яка підтверджує причинно-наслідкові зв'язки рідкісних варіантів у непоширених підтипів. Більшість підтипів MODY матимуть фенотип ізольованого діабету або стабільну легку гіперглікемію натще, але деякі

гени MODY мають додаткові особливості, такі як ниркові кісти (див. *HNF1B* нижче) або екзокринна дисфункція підшлункової залози [115].

7.1. М'яка гіперглікемія натще внаслідок мутації гена глюкокінази (GCK-MODY, MODY2)

Випадкове виявлення легкої гіперглікемії (5,5–8, ммоль/л, або 100–145 мг/дл) у безсимптомних дітей та підлітків підвищує ймовірність того, що у цих пацієнтів згодом розвинеться діабет 1 або 2 типу. За відсутності супутнього аутоімунітету підшлункової залози ризик розвитку ЦД 1 типу в майбутньому мінімальний [116]. Значна частина пацієнтів матимуть гетерозиготну мутацію в гені *GCK* [117]. У перипубертатних дітей і підлітків відсутність ожиріння або інших ознак резистентності до інсуліну має спричинити занепокоєння щодо встановленого діагнозу ЦД 2 типу.

GCK-MODY є найпоширенішим підтипом моногенного діабету в дитячій діабетичній клініці, його клінічний фенотип надзвичайно однорідний у пацієнтів. На відміну від інших підтипів моногенного діабету, пацієнти із *GCK-MODY* регулюють секрецію інсуліну адекватно, але у межах дещо вищих значень, ніж у здорових осіб. Як результат, вони мають легку гіперглікемію з народження, яка не прогресує [118]. Рівень HbA1c у них незначно підвищений (< 7,5 %) [119]. Незважаючи на легку гіперглікемію натще, в крові зазвичай спостерігається невеликий приріст глюкози під час перорального глюкозотолерантного тесту (ОГТТ) (< 60 мг/дл, або < 3,5 ммоль/л) [120], хоча це не слід вважати абсолютним критерієм через мінливість ОГТТ. Оскільки ступінь гіперглікемії недостатньо високий, щоб спричинити осмотичні симптоми, більшість випадків діагностують випадково, коли рівень глюкози в крові вимірюють з будь-якої іншої причини. Дуже часто хворі батьки залишаються недіагностованими або мають неправильно діагностований ЦД 2 типу з раною маніфестацією. Вимірювання рівня глюкози натще у батьків, які, ймовірно здорові, має важливе значення при розгляді діагнозу з мутацією у гені *GCK*. *GCK-MODY* може бути вперше діагностований під час вагітності. На його частку припадає від 2 до 6 % випадків гестаційного діабету. Він

може бути диференційований від гестаційного діабету на підставі клінічних характеристик та вмісту глюкози натще [121, 122].

Оскільки показники глюкози в крові значно не погіршуються з часом, цей підтип моногенного діабету рідко асоціюють з хронічними мікросудинними або макросудинними ускладненнями діабету [123, 124], пацієнти зазвичай не потребують лікування [125], за винятком вагітності, коли у хворої матері плід без *GCK* має ознаки прискороного росту *in utero* [126]. Слід зазначити, що наявність мутації *GCK* не захищає від одночасного розвитку полігенного діабету 2 типу пізніше в житті, який зустрічається з такою ж поширеністю, як і у загальній популяції [127]. *GCK*-ПНЦД може виявлятися в сім'ях із *GCK*-*MODY* за умов спорідненості.

7.2. Сімейний діабет через те, що *HNF1A*-*MODY* (*MODY3*) та *HNF4A*-*MODY* (*MODY1*)

Слід урахувати можливість моногенного діабету, якщо батьки дитини, що хворіє на ЦД, також мають ЦД, навіть у разі встановлення діагнозу діабету 1 або 2 типу. *HNF1A*-*MODY* — найпоширеніша форма моногенного діабету, що призводить до сімейного симптоматичного діабету, при цьому гетерозиготні мутації в гені *HNF1A* приблизно в 10 разів частіші, ніж гетерозиготні мутації у гені *HNF4A* [128]. Отже, *HNF1A*-*MODY* є першим діагнозом, який слід розглянути в сім'ях з аутосомно-домінантним симптоматичним діабетом.

Як при *HNF1A*-*MODY*, так і при *HNF4A*-*MODY*, підвищений рівень глюкози зазвичай виявляється у підлітковому або ранньому дорослому віці. На ранніх стадіях захворювання рівень глюкози в крові натще може бути нормальним, але у пацієнтів реєструють значний приріст глюкози в крові (> 80 мг/дл, або 5 ммоль/л) після їди або через 2 год під час *OOGT* [120]. Пацієнти з *HNF1A*-*MODY* демонструють порушення інкретинового ефекту та неадекватну реакцію глюкагону під час *OOGT* [129]. З часом спостерігаються гіперглікемія натще та осмотичні симптоми (поліурія, полідипсія), але у пацієнтів рідко розвивається кетоз, оскільки деяка залишкова секреція інсуліну зберігається протягом багатьох років. Хронічні ускладнення діабету трапляються часто, їх розвиток пов'язаний з рівнем метаболічного контролю [130]. Частота мікросудинних ускладнень (ретинопатія, нефропатія та нейропатія) подібна до такої у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу. Мутації в гені *HNF1A* пов'язані зі збільшенням частоти серцево-судинних захворювань та ретинопатії [131].

Мутації в гені *HNF1A* демонструють високу пенетрантність. Так, у 63 % носіїв мутації діабет розвивається до 25 років, у 79 % — до 35 років, у 96 % — до 55 років [5]. Вік при маніфестації діабету частково визначається місцем мутації в гені [132, 133]. Пацієнтам з мутаціями, що вражають

кінцеві екзони 8—10, діагностують ЦД у середньому на 8 років пізніше, ніж у випадку мутацій в екзонах 1—6. З іншого боку, вплив діабету матері внутрішньоутробно *in utero* (коли мутація успадковується від матері) спричиняє розвиток ЦД приблизно у віці 12 років [120]. У педіатричній популяції діабет у носіїв мутації в гені *HNF4A* зазвичай виявляється у віці, подібному до такого у пацієнтів з мутаціями у гені *HNF1A* [15].

Існують диференційні клінічні характеристики у пацієнтів з мутаціями у генах *HNF4A* та *HNF1A*, що можуть допомогти визначити, який ген слід розглядати першим у родині:

- пацієнти з мутацією в гені *HNF1A* зазвичай мають низький поріг реабсорбції глюкози через нирки внаслідок порушення ниркового каналцевого транспорту глюкози і можуть мати постпрандіальну глюкозурію до розвитку значної гіперглікемії [134];
- додатково до наявного діабету носії мутації р.Arg76Trp (R76W) у гені *HNF4A* мають атипову форму синдрому Фанконі, зокрема гіперкальціурію та нефрокальциноз [135];
- близько 50 % носіїв мутації в гені *HNF4A* мають макросомію при народженні, а 15 % — діазоксидчутливу неонатальну гіперінсулінемічну гіпоглікемію [136]. У цьому випадку ремісія при гіперінсулінізмі зазвичай настає протягом неонатального віку, діабет розвивається вже в підлітковому віці [137, 138]. Гіперінсулінемічна гіпоглікемія також трапляється у носіїв мутації в гені *HNF1A* [139], але такі випадки є рідкісними. Пацієнти з діабетом як *HNF1A*, так і *HNF4A*, можуть спочатку лікуватися дієтою, хоча вони матимуть виражену гіперглікемію після їди з високим вмістом вуглеводів.

Більшість пацієнтів потребуватимуть фармакологічного лікування, оскільки вони демонструють поступове погіршення глікемічного контролю. Вони надзвичайно чутливі до сульфонілсечовини [140], що дає змогу краще контролювати глікемію, ніж інсулін, особливо у дітей та молодих осіб [141]. Початкова доза має бути низькою (одна чверть нормальної початкової дози у дорослих), щоб уникнути гіпоглікемії. Доки у пацієнтів не виникає проблем з гіпоглікемією, вони можуть вживати низькі дози сульфонілсечовини (наприклад, 20—40 мг гліклазиду щодня) протягом десятиліть [142, 143]. Якщо спостерігається гіпоглікемія, то, незважаючи на титрування дози препарату сульфонілсечовини один або два рази на день, може бути розглянутий препарат з уповільненим вивільненням або короткої дії під час прийому їжі, наприклад препарат меглітиніду [144]. Рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювали агоніст глюкагоноподібного пептиду (GLP-1) із сульфонілсечовиною, продемонструвало зниження рівня глюкози натще у тих, хто отримав агоніст GLP-1 [145].

8. ГЕНЕТИЧНІ СИНДРОМИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ДІАБЕТОМ

Моногенний розлад слід запідозрити у будь-якої дитини з діабетом та мультисистемними позапанкреатичними виявами [146]. Ці синдроми можуть спричинити НЦД (див. табл. 1) або виникнути в подальшому житті (див. нижче). Веб-сайт Менделя про спадковість (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim або www.omim.org) може допомогти з клінічними ознаками та дізнатися, чи визначено ген певного синдрому, чи доступне молекулярно-генетичне тестування. Генетичне тестування для деяких із цих станів доступне на дослідницькій основі (www.euro-wabb.org) [147]. Найпоширеніші синдроми, які зазвичай виявляються після дитинства, описано нижче. Деякі рідкісні синдроми, складовим яких є діабет, також можуть бути перевірені завдяки панелі досліджень (наприклад, див. <https://www.diabetesgenes.org/>).

8.1. Нецукровий діабет, цукровий діабет, атрофія зорового нерва та глухота (DIDMOAD) (синдром Вольфрама)

Зв'язок діабету з атрофією зорового нерва, що прогресує, у пацієнтів віком до 16 років є діагностичною ознакою аутосомно-рецесивного синдрому Вольфрама (WFS) [148]. Неавтоімунний діабет зазвичай є першим виявом захворювання. Дебютує в середньому у віці 6 років, хоча може виявлятися будь-коли з раннього дитинства [149]. Пацієнти потребують лікування інсуліном з моменту встановлення діагнозу. Інші типові клінічні особливості (сенсоневральна глухота, центральний нецукровий діабет, дисфункція сечовивідних шляхів та неврологічні симптоми) розвиваються пізніше в різному порядку навіть у межах однієї сім'ї [150–152]. У багатьох пацієнтів із WFS спочатку діагностують ЦД 1 типу з подальшою втраченою зору приблизно через 4 роки після маніфестації діабету, яка може бути неправильно діагностована як діабетична ретинопатія [153, 154]. Пацієнти з WFS помирають у середньому у віці 30 років переважно від нейродегенеративних ускладнень. Щонайменше 90 % пацієнтів мають рецесивно діючі мутації в гені *WFS1* [155]. Другий варіант синдрому (*WFS2*) описано у зв'язку з мутаціями в гені *CISD2* [156]. У пацієнтів з цим рідкісним варіантом не розвивається нецукровий діабет, але вони мають додаткові симптоми, зокрема кровотечу, діатез і виразкову хворобу.

8.2. Ниркові кісти та синдром діабету (RCAD) (*HNF1B-MODY* або *MODY5*)

Хоча спочатку синдром діабету (RCAD) було описано як рідкісний підтип сімейного діабету, нині з'ясовано, що пацієнти з гетерозиготними мутаціями в гені *HNF1B* нечасто мають ізольований діабет [157]. З іншого боку, порушення розвитку нирок (особливо ниркові кісти та ниркова дисплазія)

наявні майже в усіх пацієнтів з мутаціями в гені *HNF1B* або делецією генів [7] і трапляються часто у дітей навіть за відсутності діабету [158]. Також описано такі порушення, як вади розвитку статевих шляхів (особливо аномалії матки), гіперурикемія, подагра, порушення функції печінки [157]. Діабет розвивається пізніше, зазвичай у підлітковому або ранньому зрілому віці [159, 160], хоча в декількох випадках повідомлялося про ТНЦД [39, 161]. Окрім дефіциту інсуліну, пов'язаного з гіпоплазією підшлункової залози [162], у пацієнтів виявляють певний рівень печінкової резистентності до інсуліну [163], що пояснює, чому вони не реагують належним чином на лікування сульфонілсечовиною і потребують ранньої терапії інсуліном [5]. Крім того, носії мутацій мають нижчу екзокринну функцію підшлункової залози зі зниженою фекальною еластазою; це включає як протокові, так і ацинарні клітини, що включає як протокові, так і ацинарні клітини [164]. Отже, фенотип пацієнтів із RCAD дуже мінливий навіть у сім'ях, що мають однакову мутацію в гені *HNF1B*, тому цей діагноз слід урахувати не лише в діабетичній клініці, а й в інших клініках та відділеннях (нефрологічному, урологічному, гінекологічному тощо). У пацієнтів з нирковими кістами показана візуалізація підшлункової залози, оскільки відсутність тіла підшлункової залози та/або хвоста вказує на *HNF1B-MODY* [165]. Слід також визначати вміст фекальної еластази, оскільки він завжди відрізняється від норми у пацієнтів з *HNF1B-MODY* [164]. Важливо, що сімейна історія захворювань нирок або діабету не є обов'язковою підставою для проведення генетичного тестування, оскільки мутації *de novo* цього гена є досить частими (одна третина або дві третини випадків) [7, 158].

8.3. Мітохондріальний діабет

У дітей та підлітків діабет унаслідок мітохондріальних мутацій та делецій трапляється зрідка (< 1 % випадків) [166], оскільки у більшості пацієнтів діабет розвивається як у молодому, так і в дорослому віці. Найпоширенішою формою мітохондріального діабету є мутація *m.3243A>G* у мітохондріальній ДНК. Початок діабету зазвичай підступний, але у близько 20 % пацієнтів захворювання розвивається гостро, навіть з діабетичним кетоацидозом [167]. Хоча він зазвичай спостерігається у зрілому віці, деякі випадки реєстрували у підлітків з високим ступенем гетероплазмії [166, 168, 169]. Слід запідозрити мітохондріальний діабет у пацієнтів із діабетом та сенсоневральною втраченою слуху, успадкованою від матері, або з ЦД і зовнішньою офтальмоплегією, що прогресує. Цікаво, що мутація *m.3243A>G* також спричиняє набагато тяжчий клінічний синдром, відомий як MELAS (міопатія, енцефалопатія, лактоацидоз та інсульт) [170].

Пацієнти з мітохондріальним діабетом можуть спочатку реагувати на дієту або пероральні гіпо-

глікемічні засоби, але часто потребують лікування інсуліном протягом місяців або років. Слід уникаати застосування метформіну, оскільки він перешкоджає функції мітохондрій та може спричинити епізоди лактат-ацидозу [171].

Пенетрантність діабету у носіїв мутацій залежить від віку, але, за оцінками, перевищує 85 % у віці 70 років [167]. Уражені чоловіки не передають хвороби нащадкам, тоді як жінки передають мутацію всім дітям, хоча у деяких може не розвинути хвороба [5]. Також повідомлено про ранній початок розвитку діабету (навіть у грудному віці) при інших менш поширених мітохондріальних розладах, наприклад, синдромах Кернса-Сейра [172] та Пірсона [173].

8.4. Діабет, вторинний щодо моногенних захворювань екзокринної функції підшлункової залози

Гетерозиготні мутації в гені *CEL*, який кодує ліпазу підшлункової залози, спричиняють аутосомно-домінантний розлад екзокринної недостатності підшлункової залози та діабету [115]. Важливо, що екзокринна складова синдрому має місце вже в дитинстві, за 10–30 років до розвитку діабету, і може бути виявлена завдяки зниженому рівню фекальної еластази та/або ліпоматозу підшлункової залози [174, 175]. До інших аутосомно-домінантних моногенних захворювань, що вражають переважно екзокринну частину підшлункової залози та можуть призвести до діабету, належать муковісцидоз (*CFTR*), спадковий панкреатит (*PRSS1* та *SPINK1*) [176], агенезія/гіпоплазія підшлункової залози (*GATA6*) [109].

9. МОНОГЕННІ СИНДРОМИ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

До головних особливостей синдромів інсулінорезистентності належать помірний і тяжкий чорний акантоз, пов'язаний або із різко збільшеною концентрацією інсуліну, або з підвищеною потребою в інсуліні (залежно від того, чи має пацієнт діабет), зазвичай за відсутності ожиріння. На підставі патогенезу захворювання запропоновано три підтипи інсулінорезистентності: первинні інсулінові сигнальні дефекти, інсулінорезистентність, вторинна щодо аномалій жирової тканини, інсулінорезистентність як ознака складних синдромів [177]. Клінічна та біохімічна характеристика пацієнтів з тяжкою інсулінорезистентністю може бути корисною для скерування на генетичне тестування, як це буває при моногенному β -клітинному діабеті (табл. 3). Однак діабет, асоційований з моногенною тяжкою резистентністю до інсуліну, трапляється набагато рідше, ніж моногенна β -клітинна недостатність, особливо у препубертатних дітей, оскільки гіперглікемія зазвичай є пізньою подією в природній історії цих розладів [178].

Оскільки яєчниковка гіперандрогенія — найпоширеніше явище у підлітків, у діагностиці існує гендерна складова.

9.1. Первинні інсулінові сигнальні дефекти внаслідок мутації гена рецептора інсуліну

Мутації в гені інсуліну (*INSR*) відповідають за низку рідкісних синдромів інсулінорезистентності [179]. Рівень лептину низький, але вміст адипонектину в нормі або підвищений, оскільки інсулін зазвичай пригнічує секрецію адипонектину. Найпоширенішою формою інсулінорезистентності є синдром типу А, який зазвичай діагностують у підлітків жіночої статі, що не страждають на ожиріння, із тяжким чорним акантозом та гіперандрогенією (синдром полікістозних яєчників). Може мати аутосомно-домінантне або аутосомно-рецесивне успадкування. Мутації в обох алелях *INSR* також зумовлюють тяжкий синдром Донохью (раніше відомий як лепречаунізм) і синдром Рабсона-Менденхолла. Основною скаргою є порушення розвитку з порушенням лінійного росту та збільшенням маси тіла, пов'язаних з надмірним розростанням м'яких тканин. Гіперглікемія після їди може бути тяжкою, але зазвичай супроводжується гіпоглікемією натще.

Контроль метаболізму у пацієнтів з мутаціями в гені *INSR* залишається незадовільним, вони часто мають ускладнення діабету. Спочатку можна рекомендувати сенсibilізатори інсуліну, але більшості пацієнтів потрібні надзвичайно високі дози інсуліну, що мають обмежений ефект [179]. Повідомляють про застосування людського рекомбінантного IGF-I як альтернативного терапевтичного методу для дітей раннього віку, що поліпшує глікемію натще і після їди, хоча тривалі наслідки для виживання не зрозумілі [180, 181].

9.2. Моногенні ліподистрофії

Ліподистрофії характеризуються селективною нестачею жирової тканини, що призводить до зниження рівня адипокіну та резистентності до інсуліну [182, 183]. Мутації у гені *AGPAT2* або гені *BSCL* трапляються у близько 80 % випадків вродженої генералізованої ліподистрофії (синдром Берардінеллі-Сейпа) [184]. Це рецесивний розлад, що характеризується майже повною відсутністю підшкірного та вісцерального жиру із вздуттям живота через стеатоз печінки і може призвести до фіброзу печінки. Діабет зазвичай стає очевидним у ранньому підлітковому віці, тоді як сімейну часткову ліподистрофію розпізнають після статевого дозрівання у пацієнтів із втратою підшкірного жиру з кінцівок і нижньої частини тулуба та прогресивним накопиченням підшкірної жирової тканини в ділянці обличчя та навколо шиї. Вміст вісцерального жиру значно збільшується. Окрім гіперінсулінемії, гіпертригліцеридемії та

Таблиця 3
Класифікація синдромів тяжкої інсулінорезистентності

Підтип синдрому інсулінорезистентності	Ген (успадкування)	Лептин	Адипонектин	Інші клінічні ознаки	
Первинні дефекти інсулінового сигналу	Дефект рецептора	<i>INSR</i> (AP або АД)	Знижений вміст	Нормальний чи підвищений рівень	Немає дисліпідемії чи стеатогепатозу
	Пострецепторні дефекти	<i>AKT2, TBC1D4</i> (АД)			Підвищений рівень ТГ і ЛПНГ натще, стеатогепатоз, діабет (<i>AKT2</i>)
Аномалії жирової тканини	Моногенне ожиріння	<i>MC4R</i> (АД) <i>LEP, LEPR, POMC</i> (AP) інші	Підвищений (низький при <i>LEP</i>) рівень		Високорослість (<i>MC4R</i>) Гіпогонадизм (<i>LEP</i>) Надниркова недостатність (<i>POMC</i>)
	Вроджена генералізована ліподистрофія	<i>AGPAT2, BSCL2</i> (AP) інші	Знижений вміст	Знижений	Тяжка дисліпідемія (високий рівень ТГ, низький вміст ЛПНГ), стеатоз печінки
	Парціальна ліподистрофія	<i>LMNA, PPARC, PIK3R1</i> (АД), інші	Варіативний рівень		Міопатія і кардіоміопатія (<i>LMNA</i>) Псевдоакромегалія (<i>PPARG</i>) SHORT-синдром з парціальною ліподистрофією і діабетом (<i>PIK3R1</i>)
Комплексні синдроми	Синдром Альстрьома	<i>ALMS1</i> (AP)			Дистрофія паличок і колбочок сітківки, що призводить до сліпоти, сенсоневральна приглухуватість, діабет і кардіоміопатія
	Синдром Барде-Бідля	<i>BBS1</i> до <i>BBS18</i> (переважно AP)			Дистрофія паличок та колбочок сітківки, ожиріння, ниркова дисфункція, полідактилія, складнощі з навчанням, гіпогонадизм і діабет
	Порушення відновлення пошкоджень ДНК	<i>WRN</i> (AP)			Зміни шкіри, подібні до склеродермії, катаракти, підвищення ризику виникнення раку, атеросклероз і діабет
		<i>BLM</i> (AP)			Чутливі до сонця телеангіектатичні зміни шкіри; підвищений ризик виникнення раку та цукрового діабету
Примордальний нанізм	<i>PCNT</i> (AP)			Мікроцефалічний остеодиспластичний примордальний нанізм і діабет	

Примітка. AP — аутосомно-рецесивне успадкування; АД — аутосомно-домінантне успадкування; ТГ — тригліцериди, ЛПНГ — ліпопротеїди низької густини.

зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини, пацієнти мають ознаки гіперандрогенії, іноді — псевдоакромегалічного розростання м'яких тканин. Зазвичай діабет виникає в кінці підліткового або у ранньому зрілому віці. Гетерозиготні мутації в гені *LMNA* або *PPARG* виявляють у 50 % випадків [182]. Існують дві причини ліподистрофії та мультисистемних захворювань: а) підшкірна ліподистрофія, діабет, глухота, гіоплазія нижньої щелепи та гіпогонадизм у чоловіків, пов'язаний зі специфічною мутацією у гені

POLD1, в універсальній ДНК-полімеразі [185]; б) SHORT-синдром (низький зріст, гіпермобільність суглобів, очна депресія, аномалія Рігера та затримка прорізування зубів) з частковою ліподистрофією, при якій резистентність до інсуліну та діабет спричинені точковою мутацією у гені *PIK3R1*, що кодує р85, який відіграє провідну роль у сигнальному шляху інсуліну [186].

Дієтичні рекомендації з дотриманням нежирної, іноді — гіпокалорійної дієти є головним методом лікування ліподистрофій, оскільки це може

мати значний вплив на порушення обміну речовин. При частковій ліподистрофії сенсibiliзатори інсуліну, такі як метформін і глітазони, спочатку можуть бути ефективними [187], але глітазони можуть спричинити подальше накопичення жиру в ділянці обличчя та шиї [178]. Пацієнти з тяжкою вродженою ліподистрофією отримують перевагу при лікуванні рекомбінантним лептином, причому тривале лікування добре переноситься, поліпшує гіпертригліцеридемію, контроль глікемії та об'єм печінки [188]. При частковій ліподистрофії заміщення лептину має обмежене значення з поліпшенням гіпертригліцеридемії, але не гіперглікемії [189].

9.3. Діабет і резистентність до інсуліну, пов'язана з цілопатією

9.3.1. Синдром Альстрема

Синдром Альстрема (ALMS) — аутосомно-рецесивний розлад, подібний до симптомів синдрому Барде-Бідля (BBS) (див. нижче). Його складовими є прогресуюче порушення зору, пов'язане з дистрофією конуса, сенсоневральна втрата слуху, ожиріння та ЦД. ALMS можна відрізнити від BBS за відсутністю полідактилії, гіпогонадизму та когнітивних порушень [190]. Понад 60 % осіб з ALMS мають кардіоміопатію. Синдром спричинений мутаціями у гені *ALMS1* [191]. Пацієнти з ALMS зазвичай мають вияви метаболічного синдрому, зокрема чорний акантоз, гіперліпідемію, гіперурикемію, гіпертонію та інсулінорезистентний діабет, який повільно прогресує [192]. Зміна способу життя на деякий час може полегшити метаболічні порушення [193].

9.3.2. Синдром Барде-Бідля

Синдром Барде-Бідля характеризується інтелектуальною недостатністю, погіршенням зору, що прогресує, внаслідок конусоподібної дистрофії, полідактилією, ожирінням, ЦД, дисплазією нирок, фіброзом печінки та гіпогонадизмом. Ожиріння виявляють майже в усіх пацієнтів, тоді як діабет вражає менше 50 % [194]. Хоча BBS подібний до синдрому Лоуренса-Муна, ці два розлади можна відрізнити за наявністю параплегії та відсутністю полідактилії, ожиріння і ЦД при синдромі Лоуренса-Муна. Тому слід уникати таких термінів, як «синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля» або «синдром Лоуренса-Муна-Бідля». BBS пов'язаний з 18 генетичними локусами, такими як BBS1-BBS18 [195, 196]. Більшість випадків — аутосомно-рецесивні [197], але повідомляють також про триалельне успадкування [198]. Генетико-діагностичні лабораторії та докладні клінічні рекомендації для пацієнтів з ALMS та BBS див. на веб-сайті <http://www.euro-wabb.org>.

10. ВИСНОВКИ

Досягнення молекулярної генетики сприяли ідентифікації генів, пов'язаних з багатьма клінічно визначеними підгрупами діабету. Молекулярно-генетичне тестування використовують як спосіб, який може допомогти встановити діагноз та визначити спосіб лікування дітей з діабетом. Оскільки ці обстеження є дорогими, діагностичне генетичне обстеження слід проводити лише у пацієнтів, які, ймовірно, мають мутацію за клінічними ознаками. Через високу ймовірність виявлення мутації рекомендують проводити молекулярно-генетичне тестування дітям з маніфестацією ЦД у віці до 6 міс.

ЛІТЕРАТУРА

- Fajans S. S., Bell G. I. MODY; history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34 (8). — P. 1878-1884.
- Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young; a clinical history // *Diabet Med*. — 1998. — Vol. 15 (1). — P. 11-14.
- Tattersall R. B., Fajans S. S. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people // *Diabetes*. — 1975. — Vol. 24 (1). — P. 44-53.
- Tattersall R. B. Mild familial diabetes with dominant inheritance // *Q. J. Med.* — 1974. — Vol. 43 (170). — P. 339-357.
- Murphy R., Ellard S., Hattersley A. T. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 4 (4). — P. 200-213.
- Gloyn A. L., Pearson E. R., Antcliff J. F. et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350 (18). — P. 1838-1849.
- Bellanné-Chantelot C., Clauin S., Chauveau D. et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5 // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54 (11). — P. 3126-3132.
- Støy J., Edghill E. L., Flanagan S. E. et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. — 2007. — Vol. 104 (38). — P. 15040-15044.
- Møller A. M., Dalgaard L. T., Pociot F. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having type 1 diabetes // *Diabetologia*. — 1998. — Vol. 41 (12). — P. 1528-1531.
- Lambert A. P., Ellard S., Allen L. I. et al. Identifying hepatic nuclear factor 1alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26 (2). — P. 333-337.
- Awa W. L., 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. — Vol. 94. — P. 463-467.
- Kleinberger J. W., Copeland K. C., Gandica R. G. et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes; the TODAY clinical trial // *Genet. Med.* — 2018. — Vol. 20 (6). — P. 583-590.
- Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A. et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign // *Diabetologia*. — 2012. — Vol. 55 (10). — P. 2631-2635.
- Irgens H. U., Molnes J., Johansson B. B. et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry // *Diabetologia*. — 2013. — Vol. 56 (7). — P. 1512-1519.
- Pihoker C., Gilliam L. K., 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. — Vol. 98 (10). — P. 4055-4062.
- Johansson B. B., Irgens H. U., Molnes J. et al. Targeted next-

- generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian Childhood Diabetes Registry // *Diabetologia*. — 2017. — Vol. 60 (4). — P. 625-635.
17. Delvecchio M., Mozzillo E., Salzano G. et al. Monogenic diabetes accounts for 6.3% of cases referred to 15 Italian pediatric diabetes centers during 2007 to 2012 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2017. — Vol. 102 (6). — P. 1826-1834.
 18. Shepherd M., Shields B., Hammersley S. et al. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes // *Diabetes Care*. — 2016. — Vol. 39 (11). — P. 1879-1888.
 19. Bonnefond A., Philippe J., Durand E. et al. Highly sensitive diagnosis of 43 monogenic forms of diabetes or obesity through one-step PCR-based enrichment in combination with next-generation sequencing // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37 (2). — P. 460-467.
 20. Ellard S., Lango Allen H., De Franco E. et al. Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia*. — 2013. — Vol. 56 (9). — P. 1958-1963.
 21. Gao R., Liu Y., Gjesing A. P. et al. Evaluation of a target region capture sequencing platform using monogenic diabetes as a study-model // *BMC Genet.* — 2014. — Vol. 15. — P. 13.
 22. Johansson S., Irgens H., Chudasama K. K. et al. Exome sequencing and genetic testing for MODY // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7 (5). — P. e38050.
 23. Alkorta-Aranburu G., Carmody D., Cheng Y. W. et al. Phenotypic heterogeneity in monogenic diabetes; the clinical and diagnostic utility of a gene panel-based next-generation sequencing approach // *Mol. Genet. Metab.* — 2014. — Vol. 113(4). — P. 315-320.
 24. Greeley S. A., John P. M., Winn AN. et al. The cost-effectiveness of personalized genetic medicine; the case of genetic testing in neonatal diabetes // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34 (3). — P. 622-627.
 25. Naylor R. N., John P. M., Winn A. N. et al. Cost-effectiveness of MODY genetic testing; translating genomic advances into practical health applications // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37 (1). — P. 202-209.
 26. De Franco E., Flanagan S. E., Houghton J. A. et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes; an international cohort study // *Lancet*. — 2015. — Vol. 386 (9997). — P. 957-963.
 27. Iafusco D., Stazi M. A., Cotichini R. et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45 (6). — P. 798-804.
 28. Ellard S., Bellanne-Chantelot C., Hattersley A. T. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young // *Diabetologia*. — 2008. — Vol. 51 (4). — P. 546-553.
 29. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants; a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet. Med.* — 2015. — Vol. 17 (5). — P. 405-424.
 30. Edghill E. L., Dix R. J., Flanagan S. E. et al. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55 (6). — P. 1895-1898.
 31. Rubio-Cabezas O., Minton J. A., Caswell R. et al. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32 (1). — P. 111-116.
 32. Flanagan S. E., Haapaniemi E., Russell M. A. et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease // *Nat. Genet.* — 2014. — Vol. 46 (8). — P. 812-814.
 33. Johnson M. B., De Franco E., Lango Allen H. et al. Recessively inherited LRBA mutations cause autoimmunity presenting as neonatal diabetes. *Diabetes*. — 2017. — Vol. 66 (8). — P. 2316-2322.
 34. Rubio-Cabezas O., Flanagan S. E., Damhuis A. et al. KATP channel mutations in infants with permanent diabetes diagnosed after 6 months of life // *Pediatr. Diabetes*. — 2012. — Vol. 13 (4). — P. 322-325.
 35. Mohamadi A., Clark L. M., Lipkin P. H. et al. 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. — Vol. 11 (3). — P. 203-207.
 36. Temple I. K., Gardner R. J., Mackay D. J. et al. Transient neonatal diabetes; widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes // *Diabetes*. — 2000. — Vol. 49 (8). — P. 1359-1366.
 37. Gardner R. J., Mackay D. J., Mungall A. J. et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus // *Hum. Mol. Genet.* — 2000. — Vol. 9 (4). — P. 589-596.
 38. Flanagan S. E., Patch A. M., Mackay D. J. et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood // *Diabetes*. — 2007. — Vol. 56 (7). — P. 1930-1937.
 39. Yorifuji T., Kurokawa K., Mamada M. et al. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys; phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2004. — Vol. 89 (6). — P. 2905-2908.
 40. Garin I., Edghill E. L., Akerman I. et al. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. — 2010. — Vol. 107 (7). — P. 3105-3110.
 41. Russo L., Iafusco D., Brescianini S. et al. Permanent diabetes during the first year of life; multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54 (7). — P. 1693-1701.
 42. Rubio-Cabezas O., Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants; genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options // *Horm. Res. Paediatr.* — 2013. — Vol. 80 (3). — P. 137-146.
 43. Mackay D., Bens S., Perez de Nanclares G. et al. Clinical utility gene card for; transient neonatal diabetes mellitus, 6q24-related // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2014. — Vol. 22 (9). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.27>
 44. Ma D., Shield J. P., Dean W. et al. Impaired glucose homeostasis in transgenic mice expressing the human transient neonatal diabetes mellitus locus, TNDM // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114 (3). — P. 339-348.
 45. Temple I. K., Shield J. P. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting // *J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 39 (12). — P. 872-875.
 46. Mackay D. J., Boonen S. E., Clayton-Smith J. et al. A maternal hypomethylation syndrome presenting as transient neonatal diabetes mellitus // *Hum. Genet.* — 2006. — Vol. 120 (2). — P. 262-269.
 47. Mackay D. J., Callaway J. L., Marks S. M. et al. Hypomethylation of multiple imprinted loci in individuals with transient neonatal diabetes is associated with mutations in ZFP57 // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40 (8). — P. 949-951.
 48. Docherty L. E., Kabwama S., Lehmann A. et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients // *Diabetologia*. — 2013. — Vol. 56 (4). — P. 758-762.
 49. Flanagan S. E., Mackay D. J., Greeley S. A. et al. Hypoglycaemia following diabetes remission in patients with 6q24 methylation defects. — P. expanding the clinical phenotype // *Diabetologia*. — 2013. — Vol. 56 (1). — P. 218-221.
 50. Kalaivanan P., Arya V. B., Shah P. et al. Chromosome 6q24 transient neonatal diabetes mellitus and protein sensitive hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2014. — Vol. 27 (11-12). — P. 1065-1069.
 51. Shield J. P., Temple I. K., Sabin M. et al. An assessment of pancreatic endocrine function and insulin sensitivity in patients with transient neonatal diabetes in remission // *Arch. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2004. — Vol. 89 (4). — P. F341-F343.
 52. Busiah K., Drunat S., Vaivre-Douret L. et al. Neuropsychological dysfunction and developmental defects associated with genetic changes in infants with neonatal diabetes mellitus; a prospective cohort study [corrected] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2013. — Vol. 1 (3). — P. 199-207.
 53. Sovik O., Aagenaes O., Eide S. A. et al. Familial occurrence of neonatal diabetes with duplications in chromosome 6q24; treatment with sulfonylurea and 40-yr follow-up // *Pediatr. Diabetes*. — 2012. — Vol. 13 (2). — P. 155-162.
 54. Yorifuji T., Hashimoto Y., Kawakita R. et al. Relapsing 6q24-related transient neonatal diabetes mellitus successfully treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; a case report // *Pediatr. Diabetes*. — 2014. — Vol. 15 (8). — P. 606-610.
 55. Carmody D., Beca F. A., Bell C. D. et al. Role of noninsulin therapies alone or in combination in chromosome 6q24-related transient neonatal diabetes; sulfonylurea improves but does not always normalize insulin secretion // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38 (6). — P. e86-e87.
 56. Yorifuji T., Matsubara K., Sakakibara A. et al. Abnormalities in chromosome 6q24 as a cause of early-onset, non-obese, non-autoimmune diabetes mellitus without history of neonatal diabetes // *Diabet. Med.* — 2015. — Vol. 32 (7). — P. 963-967.
 57. McTaggart J. S., Clark R. H., Ashcroft F. M. The role of the KATP channel in glucose homeostasis in health and disease; more than meets the islet // *J. Physiol.* — 2010. — Vol. 588 (Pt 17). — P. 3201-3209.
 58. Ashcroft F. M. ATP-sensitive potassium channelopathies; focus on insulin secretion // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115 (8). — P. 2047-2058.
 59. Babenko A. P., Polak M., Cavé H. et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355 (5). — P. 456-466.
 60. Ellard S., Flanagan S. E., Girard C. A. et al. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous

- SUR1 mutations with opposite functional effects // *Am. J. Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 81 (2). — P. 375-382.
61. Flanagan S. E., Edghill E. L., Gloyn A. L. et al. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype // *Diabetologia.* — 2006. — Vol. 49 (6). — P. 1190-1197.
62. Vaxillaire M., Populaire C., Busiah K. et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53 (10). — P. 2719-2722.
63. Flanagan S. E., Dung V. C., Houghton J. A. L. et al. An ABCC8 nonsense mutation causing neonatal diabetes through altered transcript expression // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2017. — Vol. 9 (3). — P. 260-264.
64. Proks P., Arnold A. L., Bruining J. et al. A heterozygous activating mutation in the sulfonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes // *Hum. Mol. Genet.* — 2006. — Vol. 15 (11). — P. 1793-1800.
65. Letourneau L. R., Carmody D., Wroblewski K. et al. Diabetes presentation in infancy; high risk of diabetic ketoacidosis // *Diabetes Care.* — 2017. — Vol. 40 (10). — P. e147-e148.
66. Gloyn A. L., Diatloff-Zito C., Edghill E. L. et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2006. — Vol. 14 (7). — P. 824-830.
67. Hattersley A. T., Ashcroft F. M. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes; new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54 (9). — P. 2503-2513.
68. Clark R. H., McTaggart J. S., Webster R. et al. Muscle dysfunction caused by a KATP channel mutation in neonatal diabetes is neuronal in origin // *Science.* — 2010. — Vol. 329 (5990). — P. 458-461.
69. Bertrand J., Elie C., Busiah K. et al. Sulfonylurea therapy benefits neurological and psychomotor functions in patients with neonatal diabetes owing to potassium channel mutations // *Diabetes Care.* — 2015. — Vol. 38 (11). — P. 2033-2041.
70. Carmody D., Pastore A. N., Landmeier K. A. et al. Patients with KCNJ11-related diabetes frequently have neuropsychological impairments compared with sibling controls // *Diabet. Med.* — 2016. — Vol. 33 (10). — P. 1380-1386.
71. Bowman P., Broadbridge E., Knight B. A. et al. Psychiatric morbidity in children with KCNJ11 neonatal diabetes // *Diabet. Med.* — 2016. — Vol. 33 (10). — P. 1387-1391.
72. Landmeier K. A., Lanning M., Carmody D. et al. ADHD, learning difficulties and sleep disturbances associated with KCNJ11-related neonatal diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2017. — Vol. 18 (7). — P. 518-523.
73. Pearson E. R., Flechtner I., Njolstad P. R. et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355 (5). — P. 467-477.
74. Rafiq M., Flanagan S. E., Patch A. M. et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31 (2). — P. 204-209.
75. European Medicines Agency Assessment Report EMA/123611/2018, European Medicines Agency, 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004379/WC500250428.pdf (accessed on July 8 2018).
76. Bowman P., Sulen A., Barbetti F. et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations; an international cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2018. — Vol. 6. — P. 637-646.
77. Lanning M. S., Carmody D., Szczerbinski L. et al. Hypoglycemia in sulfonylurea-treated KCNJ11-neonatal diabetes. — P. mild-moderate symptomatic episodes occur infrequently but none involving unconsciousness or seizures // *Pediatr. Diabetes.* — 2018. — Vol. 19 (3). — P. 393-397.
78. Sagen J. V., Raeder H., Hathout E. et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2; patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53 (10). — P. 2713-2718.
79. Greeley S. A., Tucker S. E., Naylor R. N. et al. Neonatal diabetes mellitus; a model for personalized medicine // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 21 (8). — P. 464-472.
80. Thurber B. W., Carmody D., Tadie E. C. et al. Age at the time of sulfonylurea initiation influences treatment outcomes in KCNJ11-related neonatal diabetes // *Diabetologia.* — 2015. — Vol. 58 (7). — P. 1430-1435.
81. Babiker T., Vedovato N., Patel K. et al. Successful transfer to sulfonylureas in KCNJ11 neonatal diabetes is determined by the mutation and duration of diabetes // *Diabetologia.* — 2016. — Vol. 59 (6). — P. 1162-1166.
82. Klupa T., Skupien J., Mirkiewicz-Sieradzka B. et al. Efficacy and safety of sulfonylurea use in permanent neonatal diabetes due to KCNJ11 gene mutations; 34-month median follow-up // *Diabetes Technol. Ther.* — 2010. — Vol. 12 (5). — P. 387-391.
83. Codner E., Flanagan S., Ellard S. et al. High-dose glibenclamide can replace insulin therapy despite transitory diarrhea in early-onset diabetes caused by a novel R201L Kir6.2 mutation // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28 (3). — P. 758-759.
84. Kumaraguru J., Flanagan S. E., Greeley S. A. et al. Tooth discoloration in patients with neonatal diabetes after transfer onto glibenclamide; a previously unreported side effect // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32 (8). — P. 1428-1430.
85. Mlynarski W., Tarasov A. I., Gach A. et al. Sulfonylurea improves CNS function in a case of intermediate DEND syndrome caused by a mutation in KCNJ11 // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* — 2007. — Vol. 3 (11). — P. 640-645.
86. Fendler W., Pietrzak I., Brereton M. F. et al. Switching to sulfonylureas in children with iDEND syndrome caused by KCNJ11 mutations results in improved cerebellar perfusion // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36 (8). — P. 2311-2316.
87. Lahmann C., Kramer H. B., Ashcroft F. M. Systemic administration of glibenclamide fails to achieve therapeutic levels in the brain and cerebrospinal fluid of rodents // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10 (7). — P. e0134476.
88. Battaglia D., Lin Y. W., Brogna C. et al. Glyburide ameliorates motor coordination and glucose homeostasis in a child with diabetes associated with the KCNJ11/S225T, del226-232 mutation // *Pediatr. Diabetes.* — 2012. — Vol. 13 (8). — P. 656-660.
89. Gurgel L. C., Crispim F., Noffs M. H. et al. Sulfonylurea treatment in permanent neonatal diabetes due to G53D mutation in the KCNJ11 gene; improvement in glycemic control and neurological function // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30 (11). — P. e108.
90. Koster J. C., Cadario F., Peruzzi C. et al. The G53D mutation in Kir6.2 (KCNJ11) is associated with neonatal diabetes and motor dysfunction in adulthood that is improved with sulfonylurea therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93 (3). — P. 1054-1061.
91. Shah R. P., Spruyt K., Kragie B. C. et al. Visuomotor performance in KCNJ11-related neonatal diabetes is impaired in children with DEND-associated mutations and may be improved by early treatment with sulfonylureas // *Diabetes Care.* — 2012. — Vol. 35 (10). — P. 2086-2088.
92. Edghill E. L., Gloyn A. L., Goriely A. et al. Origin of de novo KCNJ11 mutations and risk of neonatal diabetes for subsequent siblings // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92 (5). — P. 1773-1777.
93. Edghill E. L., Flanagan S. E., Patch A. M. et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes; mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood // *Diabetes.* — 2008. — Vol. 57 (4). — P. 1034-1042.
94. Polak M., Dechaume A., Cave H. et al. Heterozygous missense mutations in the insulin gene are linked to permanent diabetes appearing in the neonatal period or in early infancy; a report from the French ND (neonatal diabetes) study group // *Diabetes.* — 2008. — Vol. 57 (4). — P. 1115-1119.
95. Molven A., Ringdal M., Nordbo A. M. et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes // *Diabetes.* — 2008. — Vol. 57 (4). — P. 1131-1135.
96. Delépine M., Nicolino M., Barrett T. et al. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 25 (4). — P. 406-409.
97. Senée V., Vattem K. M., Delépine M. et al. Wolcott-Rallison syndrome. — P. clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53 (7). — P. 1876-1883.
98. Habeb A. M., Flanagan S. E., Deeb A. et al. Permanent neonatal diabetes; different aetiology in Arabs compared to Europeans // *Arch. Dis. Child.* — 2012. — Vol. 97 (8). — P. 721-723.
99. Rubio-Cabezas O., Patch A. M., Minton J. A. et al. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94 (11). — P. 4162-4170.
100. Matschinsky F. M. Glucokinase, glucose homeostasis, and diabetes mellitus // *Curr. Diab. Rep.* — 2005. — Vol. 5 (3). — P. 171-176.
101. Njolstad P. R., Sagen J. V., Bjorkhaug L. et al. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency; inborn error of the glucose-insulin signaling pathway // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52 (11). — P. 2854-2860.
102. Njolstad P. R., Søvik O., Cuesta-Muñoz A. et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344 (21). — P. 1588-1592.
103. Bennett C. L., Christie J., Ramsdell F. et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3 // *Nat. Genet.* — 2001. — Vol. 27 (1). — P. 20-21.
104. Verbsky J. W., Chatila T. A. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders; an evolving web of heritable autoimmune diseases // *Curr. Opin. Pediatr.* — 2013. — Vol. 25 (6). — P. 708-714.

105. Bindl L., Torgerson T., Perroni L. et al. Successful use of the new immune-suppressor sirolimus in IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) // *J. Pediatr.* — 2005. — Vol. 147 (2). — P. 256-259.
106. Yong P. L., Russo P., Sullivan K. E. Use of sirolimus in IPEX and IPEX-like children // *J. Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 28 (5). — P. 581-587.
107. Rao A., Kamani N., Filipovich A. et al. Successful bone marrow transplantation for IPEX syndrome after reduced-intensity conditioning. *Blood.* — 2007. — Vol. 109 (1). — P. 383-385.
108. Weedon M. N., Cebola I., Patch A. M. et al. Recessive mutations in a distal PTF1A enhancer cause isolated pancreatic agenesis // *Nat. Genet.* — 2014. — Vol. 46 (1). — P. 61-64.
109. Lango Allen H., Flanagan S. E., Shaw-Smith C. et al. GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans // *Nat. Genet.* — 2012. — Vol. 44 (1). — P. 20-22.
110. Habeb A. M., Flanagan S. E., Zulali M. A. et al. Pharmacogenomics in diabetes; outcomes of thiamine therapy in TRMA syndrome // *Diabetologia.* — 2018. — Vol. 61 (5). — P. 1027-1036. 60.
111. Besser R. E., Flanagan S. E., Mackay D. G., Temple IK, Shepherd MH, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT. Prematurity and Genetic Testing for Neonatal Diabetes. Hattersley AT // *Pediatrics.* — 2016. — Vol. 138 (3) pii; e20153926. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3926>.
112. American D. A. 2. Classification and diagnosis of diabetes; standards of medical care in diabetes-2018 // *Diabetes Care.* — 2018. — Vol. 41 (Suppl 1). — P. S13-S27.
113. Shields B. M., Hicks S., Shepherd M. H. et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY); how many cases are we missing? // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53 (12). — P. 2504-2508.
114. Stanik J., Dusatkova P., Cinek O. et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed // *Diabetologia.* — 2014. — Vol. 57 (3). — P. 480-484.
115. Raeder H., Johansson S., Holm P. I. et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38 (1). — P. 54-62.
116. Lorini R., Alibrandi A., Vitali L. et al. Risk of type 1 diabetes development in children with incidental hyperglycemia; a multicenter Italian study // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24 (7). — P. 1210-1216.
117. Lorini R., Klersy C., d'Annunzio G. et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia; a multicenter Italian study of 172 families // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32 (10). — P. 1864-1866.
118. Prisco F., Iafusco D., Franzese A. et al. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia; a need to reshape the definition of «neonatal diabetes»? // *Diabetologia.* — 2000. — Vol. 43 (10). — P. 1331-1332.
119. Steele A. M., Wensley K. J., Ellard S. et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation; observational case control studies // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8 (6). — P. e65326.
120. Stride A., Vaxillaire M., Tuomi T. et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45 (3). — P. 427-435.
121. Chakera A. J., Spyer G., Vincent N. et al. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy; the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort // *Diabetes Care.* — 2014. — Vol. 37 (5). — P. 1230-1236.
122. Rudland V. L., Hinchcliffe M., Pinner J. et al. Identifying glucokinase monogenic diabetes in a multiethnic gestational diabetes mellitus cohort; new pregnancy screening criteria and utility of HbA1c // *Diabetes Care.* — 2016. — Vol. 39 (1). — P. 50-52.
123. Steele A. M., Shields B. M., Wensley K. J. et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia // *JAMA.* — 2014. — Vol. 311 (3). — P. 279-286.
124. Velho G., Blanché H., Vaxillaire M. et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families // *Diabetologia.* — 1997. — Vol. 40 (2). — P. 217-224.
125. Stride A., Shields B., Gill-Carey O. et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia // *Diabetologia.* — 2014. — Vol. 57 (1). — P. 54-56.
126. Chakera A. J., Steele A. M., Gloyn A. L. et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation // *Diabetes Care.* — 2015. — Vol. 38 (7). — P. 1383-1392.
127. Fendler W., Malachowska B., Baranowska-Jazwiecka A. et al. Population-based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY // *Diabet. Med.* — 2014. — Vol. 31 (7). — P. 881-883.
128. Pearson E. R., Pruhova S., Tack C. J. et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection // *Diabetologia.* — 2005. — Vol. 48 (5). — P. 878-885.
129. Ostoft S. H., Bagger J. I., Hansen T. et al. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity onset diabetes of the young-type 2 and type 3 // *Diabetes.* — 2014. — Vol. 63. — P. 2838-2844.
130. Isomaa B., Henricsson M., Lehto M. et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes // *Diabetologia.* — 1998. — Vol. 41 (4). — P. 467-473.
131. Steele A. M., Shields B. M., Shepherd M. et al. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene // *Diabet. Med.* — 2010. — Vol. 27 (2). — P. 157-161.
132. Bellanne-Chantelot C., Carette C., Riveline J. P. et al. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3 // *Diabetes.* — 2008. — Vol. 57 (2). — P. 503-508.
133. Harries L. W., Ellard S., Stride A. et al. Isoforms of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes // *Hum. Mol. Genet.* — 2006. — Vol. 15 (14). — P. 2216-2224.
134. Stride A., Ellard S., Clark P. et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28 (7). — P. 1751-1756.
135. Hamilton A. J., Bingham C., McDonald T. J. et al. The HNF4A R76W mutation causes atypical dominant Fanconi syndrome in addition to a beta cell phenotype // *J. Med. Genet.* — 2014. — Vol. 51 (3). — P. 165-169.
136. Pearson E. R., Boj S. F., Steele A. M. et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene // *PLoS Med.* — 2007. — Vol. 4 (4). — P. e118.
137. Flanagan S. E., Kapoor R. R., Mali G. et al. Diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations // *Eur. J. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 162 (5). — P. 987-992.
138. Kapoor R. R., Locke J., Colclough K. et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia and maturity-onset diabetes of the young due to heterozygous HNF4A mutations // *Diabetes.* — 2008. — Vol. 57 (6). — P. 1659-1663.
139. Stanescu D. E., Hughes N., Kaplan B. et al. Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes; HNF1A and HNF4A // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97 (10). — P. E2026-E2030.
140. Pearson E. R., Starkey B. J., Powell R. J. et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes // *Lancet.* — 2003. — Vol. 362 (9392). — P. 1275-1281.
141. Byrne M. M., Sturis J., Menzel S. et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12 // *Diabetes.* — 1996. — Vol. 45 (11). — P. 1503-1510.
142. Fajans S. S., Brown M. B. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young // *Diabetes Care.* — 1993. — Vol. 16 (9). — P. 1254-1261.
143. Shepherd M., Shields B., Ellard S. et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients // *Diabet. Med.* — 2009. — Vol. 26 (4). — P. 437-441.
144. Raile K., Schober E., Konrad K. et al. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY) // *Diabet. Med.* — 2015. — Vol. 32 (4). — P. 526-530.
145. Ostoft S. H., Bagger J. I., Hansen T. et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist; a double-blind, randomized, crossover trial // *Diabetes Care.* — 2014. — Vol. 37 (7). — P. 1797-805.
146. Schmidt F., Kapellen T. M., Wiegand S. et al. Diabetes mellitus in children and adolescents with genetic syndromes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2012. — Vol. 120 (10). — P. 579-585.
147. Farmer A., Ayme S., de Heredia M. L. et al. EURO-WABB; an EU rare diseases registry for Wolfram syndrome, Alstrom syndrome and Bardet-Biedl syndrome // *BMC Pediatr.* — 2013. — Vol. 13. — P. 130.
148. Inoue H., Tanizawa Y., Wasson J. et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome) // *Nat. Genet.* — 1998. — Vol. 20 (2). — P. 143-148.
149. Barrett T. G., Bunday S. E., Macleod A. F. Neurodegeneration and diabetes; UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome // *Lancet.* — 1995. — Vol. 346 (8988). — P. 1458-1463.
150. Marshall B. A., Permutt M. A., Paciorkowski A. R. et al. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome // *Orphanet. J. Rare Dis.* — 2013. — Vol. 8. — P. 64.
151. Karzon R., Narayanan A., Chen L. et al. Longitudinal hearing loss in

- Wolfram syndrome. Orphanet // *J. Rare Dis.* — 2018. — Vol. 13 (1). — P. 102.
152. Bueno G. E., Ruiz-Castaneda D., Martinez J. R. et al. Natural history and clinical characteristics of 50 patients with Wolfram syndrome // *Endocrine.* — 2018. — Vol. 61. — P. 440-446.
 153. de Heredia M. L., Cleries R., Nunes V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome; insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype // *Genet. Med.* — 2013. — Vol. 15 (7). — P. 497-506.
 154. Zmyslowska A., Borowiec M., Fichna P. et al. Delayed recognition of Wolfram syndrome frequently misdiagnosed as type 1 diabetes with early chronic complications // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 2014. — Vol. 122 (1). — P. 35-38.
 155. Khanim F., Kirk J., Latif F., Barrett T. G. WFS1/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases // *Hum. Mutat.* — 2001. — Vol. 17 (5). — P. 357-367.
 156. Amr S., Heisey C., Zhang M. et al. A homozygous mutation in a novel zinc-finger protein, ERIS, is responsible for Wolfram syndrome 2 // *Am. J. Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 81 (4). — P. 673-683.
 157. Bingham C., Hattersley A. T. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19 (11). — P. 2703-2708.
 158. Ulinski T., Lescure S., Beaufrils S. et al. Renal phenotypes related to hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) mutations in a pediatric cohort // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17 (2). — P. 497-503.
 159. Edghill E. L., Bingham C., Ellard S., Hattersley A. T. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes // *J. Med. Genet.* — 2006. — Vol. 43 (1). — P. 84-90.
 160. Raile K., Klopocki E., Holder M. et al. Expanded clinical spectrum in hepatocyte nuclear factor 1b-maturity-onset diabetes of the young // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94 (7). — P. 2658-2664.
 161. Edghill E. L., Bingham C., Slingerland A. S. et al. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation; support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development // *Diabet. Med.* — 2006. — Vol. 23 (12). — P. 1301-1306.
 162. Bellanné-Chantelot C., Chauveau D., Gautier J. F. et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations // *Ann. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 140 (7). — P. 510-517.
 163. Pearson E. R., Badman M. K., Lockwood C. R. et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27 (5). — P. 1102-1107.
 164. Tjora E., Wathle G., Erching F. et al. Exocrine pancreatic function in hepatocyte nuclear factor 1beta-maturity-onset diabetes of the young (HNF1B-MODY) is only moderately reduced; compensatory hypersecretion from a hypoplastic pancreas // *Diabet. Med.* — 2013. — Vol. 30 (8). — P. 946-955.
 165. Haldorsen I. S., Vesterhus M., Raeder H. et al. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers // *Diabet. Med.* — 2008. — Vol. 25 (7). — P. 782-787.
 166. Reinauer C., Meissner T., Roden M. et al. Low prevalence of patients with mitochondrial disease in the German/Austrian DPV diabetes registry // *Eur. J. Pediatr.* — 2016. — Vol. 175 (5). — P. 613-622.
 167. Maassen J. A., LM T. H., Van Essen E. et al. Mitochondrial diabetes; molecular mechanisms and clinical presentation // *Diabetes.* — 2004. — Vol. 53 (Suppl 1). — P. S103-S109.
 168. Guillausseau P. J., 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. — Vol. 30 (2). — P. 181-186.
 169. 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. — Vol. 94 (8). — P. 3025-3030.
 170. Goto Y., Nonaka I., Horai S. A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies // *Nature.* — 1990. — Vol. 348 (6302). — P. 651-653.
 171. Lalau J. D. Lactic acidosis induced by metformin; incidence, management and prevention // *Drug. Saf.* — 2010. — Vol. 33 (9). — P. 727-740.
 172. Laloi-Michelin M., Virally M., Jardel C. et al. Kearns Sayre syndrome; an unusual form of mitochondrial diabetes. *Diabetes Metab.* — 2006. — Vol. 32 (2). — P. 182-186.
 173. Superti-Furga A., Schoenle E., Tuchschild P. et al. Pearson bone marrow-pancreas syndrome with insulin-dependent diabetes, progressive renal tubulopathy, organic aciduria and elevated fetal haemoglobin caused by deletion and duplication of mitochondrial DNA // *Eur. J. Pediatr.* — 1993. — Vol. 152 (1). — P. 44-50.
 174. Raeder H., Haldorsen I. S., Erstrand L. et al. Pancreatic lipomatosis is a structural marker in nondiabetic children with mutations in carboxyl-ester lipase // *Diabetes.* — 2007. — Vol. 56 (2). — P. 444-449.
 175. Raeder H., McAllister F. E., Tjora E. et al. Carboxyl-ester lipase maturity-onset diabetes of the young is associated with development of pancreatic cysts and upregulated MAPK signaling in secretin-stimulated duodenal fluid // *Diabetes.* — 2014. — Vol. 63 (1). — P. 259-269.
 176. Rebours V., Boutron-Ruault M. C., Schnee M. et al. The natural history of hereditary pancreatitis; a national series // *Gut.* — 2009. — Vol. 58 (1). — P. 97-103.
 177. Semple R. K., Savage D. B., Cochran E. K. et al. Genetic syndromes of severe insulin resistance // *Endocr. Rev.* — 2011. — Vol. 32 (4). — P. 498-514.
 178. Parker V. E., Semple R. K. Genetics in endocrinology; genetic forms of severe insulin resistance; what endocrinologists should know // *Eur. J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 169 (4). — P. R71-R80.
 179. Musso C., Cochran E., Moran S. A. et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes); a 30-year prospective // *Medicine (Baltimore).* — 2004. — Vol. 83 (4). — P. 209-222.
 180. Regan F. M., Williams R. M., McDonald A. et al. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor (rhIGF)-I/rhIGF binding protein-3 complex improves metabolic control in subjects with severe insulin resistance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95 (5). — P. 2113-2122.
 181. Carmody D., Ladsaria S. S., Buikema R. K. et al. Successful rhIGF1 treatment for over 5 years in a patient with severe insulin resistance due to homozygous insulin receptor mutation // *Diabet. Med.* — 2016. — Vol. 33 (3). — P. e8-e12.
 182. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350(12). — P. 1220-1234.
 183. Brown R. J., Araujo-Vilar D., Cheung P. T. et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes; a multi-society practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2016. — Vol. 101 (12). — P. 4500-4511.
 184. Agarwal A. K., Simha V., Oral E. A. et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88 (10). — P. 4840-4847.
 185. Weedon M. N., Ellard S., Prindle M. J. et al. An in-frame deletion at the polymerase active site of POLD1 causes a multisystem disorder with lipodystrophy // *Nat. Genet.* — 2013. — Vol. 45 (8). — P. 947-950.
 186. Chudasama K. K., Winnay J., Johansson S. et al. SHORT syndrome with partial lipodystrophy due to impaired phosphatidylinositol 3 kinase signaling // *Am. J. Hum. Genet.* — 2013. — Vol. 93 (1). — P. 150-157.
 187. Owen K. R., Donohoe M., Ellard S., Hattersley A. T. Response to treatment with rosiglitazone in familial partial lipodystrophy due to a mutation in the LMNA gene // *Diabet. Med.* — 2003. — Vol. 20 (10). — P. 823-827.
 188. Brown R. J., Oral E. A., Cochran E. et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy // *Endocrine.* — 2018. — Vol. 60 (3). — P. 479-489.
 189. Simha V., Subramanyam L., Szczepaniak L. et al. Comparison of efficacy and safety of leptin replacement therapy in moderately and severely hypoleptinemic patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan variety // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97 (3). — P. 785-792.
 190. Alstrom C. H., Hallgren B., Nilsson L. B., Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness; a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome; a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree // *Acta Psychiatr. Neurol. Scand. Suppl.* — 1959. — Vol. 129. — P. 1-35.
 191. Hearn T., Renforth G. L., Spalluto C. et al. Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alstrom syndrome // *Nat. Genet.* — 2002. — Vol. 31 (1). — P. 79-83.
 192. Mokashi A., Cummings E. A. Presentation and course of diabetes in children and adolescents with Alstrom syndrome // *Pediatr. Diabetes.* — 2011. — Vol. 12 (3 Pt 2). — P. 270-275.
 193. Paisey R. B., Geberhiwot T., Waterson M. et al. Modification of severe insulin resistant diabetes in response to lifestyle changes in Alstrom syndrome // *Eur. J. Med. Genet.* — 2014. — Vol. 57 (2-3). — P. 71-75.
 194. Tobin J. L., Beales P. L. Bardet-Biedl syndrome; beyond the cilium // *Pediatr. Nephrol.* — 2007. — Vol. 22 (7). — P. 926-936.
 195. Scheidecker S., Etard C., Pierce N. W. et al. Exome sequencing of Bardet-Biedl syndrome patient identifies a null mutation in the BBSome subunit BBIP1 (BBS18) // *J. Med. Genet.* — 2014. — Vol. 51 (2). — P. 132-136.
 196. Guo D. F., Rahmouni K. Molecular basis of the obesity associated with Bardet-Biedl syndrome // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 22 (7). — P. 286-293.
 197. Abu-Safieh L., Al-Anazi S., Al-Abdi L. et al. In search of triallelism in Bardet-Biedl syndrome // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2012. — Vol. 20 (4). — P. 420-427.
 198. Katsanis N., Ansley S. J., Badano J. L. et al. Triallelic inheritance in

- Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder // *Science*. — 2001. — Vol. 293 (5538). — P. 2256-2259.
199. Edghill E. L., Flanagan S. E., Ellard S. Permanent neonatal diabetes due to activating mutations in ABCC8 and KCNJ11 // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* — 2010. — Vol. 11 (3). — P. 193-198.
 200. Stoffers D. A., Ferrer J., Clarke W. L., Habener J. F. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1 // *Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 17 (2). — P. 138-139.
 201. Sellick G. S., Barker K. T., Stolte-Dijkstra I. et al. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis // *Nat. Genet.* — 2004. — Vol. 36 (12). — P. 1301-1305.
 202. Smith S. B., Qu H. Q., Taleb N. et al. Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans // *Nature*. — 2010. — Vol. 463 (7282). — P. 775-780.
 203. D'Amato E., Giacomelli F., Giannattasio A. et al. Genetic investigation in an Italian child with an unusual association of atrial septal defect, attributable to a new familial GATA4 gene mutation, and neonatal diabetes due to pancreatic agenesis // *Diabet. Med.* — 2010. — Vol. 27 (10). — P. 1195-1200.
 204. Senee V., Chelala C., Duchatelet S. et al. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38 (6). — P. 682-687.
 205. Rubio-Cabezas O., Jensen J. N., Hodgson M. I. et al. Permanent neonatal diabetes and enteric anendocrinosis associated with biallelic mutations in NEUROG3 // *Diabetes*. — 2011. — Vol. 60 (4). — P. 1349-1353.
 206. Rubio-Cabezas O., Minton J. A., Kantor I. et al. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities // *Diabetes*. — 2010. — Vol. 59 (9). — P. 2326-2331.
 207. Solomon B. D., Pineda-Alvarez D. E., Balog J. Z. et al. Compound heterozygosity for mutations in PAX6 in a patient with complex brain anomaly, neonatal diabetes mellitus, and microphthalmia // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2009. — Vol. 149A (11). — P. 2543-2546.
 208. Sansbury F. H., Flanagan S. E., Houghton J. A. et al. SLC2A2 mutations can cause neonatal diabetes, suggesting GLUT2 may have a role in human insulin secretion // *Diabetologia*. — 2012. — Vol. 55 (9). — P. 2381-2385.
 209. Shaw-Smith C., Flanagan S. E., Patch A. M. et al. Recessive SLC19A2 mutations are a cause of neonatal diabetes mellitus in thiamine-responsive megaloblastic anaemia // *Pediatr. Diabetes*. — 2012. — Vol. 13 (4). — P. 314-321.
 210. Abdel-Salam G. M., Schaffer A. E., Zaki M. S. et al. A homozygous IER3IP1 mutation causes microcephaly with simplified gyral pattern, epilepsy, and permanent neonatal diabetes syndrome (MEDS) // *Am. J. Med. Genet. A.* — 2012. — Vol. 158A (11). — P. 2788-2796.
 211. Petrie J. R., Chaturvedi N., Ford I. et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL); a double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2017. — Vol. 5 (8). — P. 597-609.
 212. De Franco E., Flanagan S. E., Yagi T. et al. Dominant ER stress-inducing WFS1 mutations underlie a genetic syndrome of neonatal/infancy-onset diabetes, congenital sensorineural deafness, and congenital cataracts // *Diabetes*. — 2017. — Vol. 66 (7). — P. 2044-2053.
 213. Yamagata K., Furuta H., Oda N. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1) // *Nature*. — 1996. — Vol. 384 (6608). — P. 458-460.
 214. Vionnet N., Stoffel M., Takeda J. et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Nature*. — 1992. — Vol. 356 (6371). — P. 721-722.
 215. Yamagata K., Oda N., Kaisaki P. J. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3) // *Nature*. — 1996. — Vol. 384 (6608). — P. 455-458.
 216. Horikawa Y., Iwasaki N., Hara M. et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY // *Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 17 (4). — P. 384-385.

Науковий переклад Глоба Є. В., к. мед. н.