

МІЖНАРОДНЕ ТОВАРИСТВО ДИТЯЧОГО ТА ПІДЛІТКОВОГО ДІАБЕТУ (ISPAD) УЗГОДЖЕНЕ КЕРІВНИЦТВО З ОСНОВНИХ ПРИНЦИПІВ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТУ У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ 2009 р.

(продовження, початок див. у № 1(30) 2010)

Науковий переклад — Н.Б. Зелінська
Переклад українською — О.Я. Гирявенко

ВИЗНАЧЕННЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ

Визначення цукрового діабету

Цукровий діабет — це група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією, обумовленою порушеннями секреції та/або дії інсуліну. Порушення вуглеводного, жирового та білкового обміну, що виникають за цукрового діабету, є наслідком дефіциту дії інсуліну на тканини-мішені. За появи кетонів у крові або сечі необхідно термінове лікування, адже кетоацидоз розвивається дуже швидко.

Діагностичні критерії діабету у дітей і підлітків

Діагностичні критерії діабету ґрунтуються на визначенні глюкози у крові та наявності або відсутності симптомів (Е) [1, 2]. Діагностику діабету можна проводити трьома шляхами, причому кожен із них за відсутності безумовно встановленої гіперглікемії має бути підтверджений наступного дня одним із 3 методів, наведених у табл. 1.

Діабет у дітей зазвичай проявляється такими

характерними симптомами, як поліурія, полідипсія, порушення чіткості зору та втрата маси тіла у поєднанні з глюкозурією та кетонурією.

Можуть розвинутиися найтяжчі форми кетоацидозу або, рідше, некетотичного гіперосмолярного стану, що ведуть до ступору, коми, а за відсутності адекватного лікування — до смерті.

Діагноз зазвичай швидко підтверджується виявленням чіткого підвищення концентрації глюкози у крові. У цій ситуації за наявності кетонів у крові або сечі показано термінове лікування. Перенесення на наступний день підтвердження гіперглікемії може бути потенційно небезпечним через швидкий розвиток кетоацидозу.

За відсутності симптомів або за наявності слабо виражених симптомів діабету гіперглікемія виявляється епізодично, а в умовах інфекційного, травматичного, циркуляторного або викликаного іншими причинами стресу може бути транзиторною і як така не є діагностичною ознакою діабету. Встановлення діагнозу діабету не може ґрунтуватися на одноразовому визначенні концентрації глюкози у плазмі крові. Для цього необхідно безперервне спостереження з визначенням глікемії натще або

Таблиця 1

Критерії діагностики цукрового діабету (Е) [1, 2]

Симптоми діабету плюс концентрація глюкози у плазмі крові у випадковій пробі $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/100 мл)*.
Випадкова проба — проба, взята у будь-який час доби незалежно від часу вживання їжі.

або

Концентрація глюкози у плазмі крові натще $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/100 мл)[#].
Натще — проба, взята щонайменше через 8 годин після останнього вживання калорій.

або

Глюкоза через 2 години після цукрового навантаження $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/100 мл) у ході орального тесту на толерантність до глюкози (ОТТГ). Тест слід виконувати відповідно до вимог Керівництва ВООЗ [2], використовуючи навантаження глюкозою, еквівалентне розчиненням у воді 75 г безводної глюкози або з розрахунку 1,75 г/кг маси тіла, але не більше за 75 г [3].

Примітка: * — відповідні значення (у ммоль/л): цільна венозна кров — $\geq 10,0$; цільна капілярна кров — $\geq 11,0$.

[#] — відповідні значення: цільна венозна та капілярна кров — $\geq 6,3$ ммоль/л.

через 2 години після вживання їжі та/або проведення орального тесту на толерантність до глюкози (ОТТГ).

ОТТГ не слід проводити, якщо діагноз діабету може бути встановленим на підставі значень глікемії натще, у випадковій пробі або після вживання їжі, адже у ході проведення ОТТГ може розвинути дуже значна гіперглікемія. Цей тест рідко використовують для діагностики цукрового діабету 1-го типу (ЦД-1) у дітей і підлітків (Е) [2].

За виникнення сумнівів слід проводити повторні аналізи аж до встановлення або відхилення діагнозу діабету.

Порушення толерантності до глюкози та порушення глікемії натще

Порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і порушення глікемії натще (ПГН) є проміжними стадіями розвитку розладів вуглеводного обміну між нормальним підтриманням гомеостазу глюкози та діабетом (Е) [3, 4].

ПТГ і ПГН є проявами різних порушень регуляції концентрації глюкози у крові. Значення ПГН відображають ступінь порушення вуглеводного обміну у стані спокою, тоді як ПТГ — це динамічна міра нестерпності вуглеводів після стандартного навантаження глюкозою.

Хворих із ПТГ і/або ПГН наразі відносять до групи «предіабету», що вказує на відносно високий ризик розвитку у них діабету (А) [5, 6]. Вони спостерігаються як пацієнти з проміжними стадіями будь-якого із захворювань, перерахованих у табл. 2.

ПТГ і ПГН можуть бути пов'язаними з метаболічним синдромом (МС), що включає ожиріння (надто абдомінальне, або вісцеральне), дисліпідемію з підвищеною концентрацією тригліцеридів і/або низьким рівнем ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і гіпертензію.

Особи, в яких виявлено ПТГ або ПГН, можуть у повсякденному житті мати еуглікемію, що підтверджується нормальними або близькими до нормальних значеннями вмісту глікованого гемоглобіну, а в осіб із ПТГ гіперглікемія виникає під час проведення ОТТГ.

Категорії значень концентрації глюкози у плазмі крові натще (ГПН) такі:

- ГПН <5,6 ммоль/л (100 мг/100 мл) = нормальне значення концентрації глюкози у плазмі крові натще;
- ГПН 5,6–6,9 ммоль/л (100–125 мг/100 мл) = ПГН;
- ГПН ≥7,0 ммоль/л (126 мг/100 мл) = попередній

діагноз діабету (діагноз має бути підтверджений, як описано у розділі «Діагностичні критерії»).

Відповідні категорії для проведення ОТТГ такі:

- концентрація глюкози через 2 години після навантаження <7,8 ммоль/л (140 мг/100 мл) = нормальна толерантність до глюкози;
- концентрація глюкози через 2 години після навантаження 7,8–11,1 ммоль/л (140–199 мг/100 мл) = ПТГ;
- концентрація глюкози через 2 години після навантаження >11,1 ммоль/л (200 мг/100 мл) = попередній діагноз діабету (діагноз має бути підтверджений, як описано у розділі «Діагностичні критерії»).

Патогенез цукрового діабету 1-го типу

До хворих на ЦД-1 відносять осіб із цілковитою недостатністю секреції інсуліну, схильних до кетоацидозу.

У більшості випадків первинною причиною є опосередкована Т-клітинами деструкція β-клітин панкреатичних острівців, що перебігає з різною швидкістю та клінічно проявляється після руйнування приблизно 90% β-клітин (С) [7].

За наявності гіперглікемії натще у 85–90% хворих виявляються серологічні маркери аутоімунного патологічного процесу, що включають антитіла до клітин острівців, глутаматдекарбоксилази (GAD), острівцевий антиген (ОА) –2, ОА–2β або інсулінові аутоантитіла (ІАА) (В) [8, 9].

Сприйнятливості до ЦД-1 зумовлено взаємодією багатьох генів. Показано, що гени людського лейкоцитарного антигену найтісніше пов'язано з генами DQA та DQB, які або сприяють розвитку захворювання, або справляють протекторну дію (В) [10–12].

Для виявлення осіб із підвищеним ризиком розвитку ЦД-1 у них слід визначати асоційовані з діабетом аутоантитіла, генетичні маркери та проводити тест на толерантність до введеної внутрішньовенно глюкози (В) [13–16].

Чинники довкілля (хімічні сполуки та/або віруси), що ініціюють деструкцію β-клітин підшлункової залози, залишаються в основному невідомими, натомість показано, що процес зазвичай починається за місяці та роки перед появою клінічних симптомів (В) [15, 16].

У географічних зонах із низьким рівнем розповсюдженості ЦД-1 на момент його виявлення відзначається висока частота діабетичного кетоацидозу (ДКА) [17, 18].

За наявності типової для ЦД-1 клініки (часто з проявами ДКА), але з відсутністю антитіл, захворювання відносять до форми діабету 1В типу (ідіопа-

тичний діабет). Не слід залишати поза увагою можливість інших форм діабету (табл. 2).

Епідеміологія ЦД-1

У більше ніж половини хворих діагноз ЦД-1 встановлюється у віці до 15 років (В) [19]. У більшості західних країн ЦД-1 складає 90% випадків діабету серед дітей і підлітків. Все частіше реєструються випадки цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2), які починають займати значну частку юнакового діабету в популяціях, віднесених до групи ризику (В) [20].

В епідеміологічних дослідженнях захворюваності на діабет через значну варіативність тривалості періоду між виникненням симптомів захворювання та встановленням діагнозу початком ЦД-1 прийнято вважати дату першої ін'єкції інсуліну (В) [21].

Частота реєстрації ЦД-1 суттєво варіює у різних країнах, у регіонах однієї країни та у різних етнічних популяціях (В). Кількість реєстрованих щорічно випадків ЦД-1 серед дітей (0–14 років) у різних країнах (0,1–37,4 на 100 тис.) наведено на рис. 1 [21, 22].

В Європі розповсюдженість ЦД-1 тісно корелює з частотою реєстрації у популяції генів, чутливих до людського лейкоцитарного антигену (В) [23–26].

В Японії рівень захворюваності на ЦД-1 виключно низький і складає 1,5–2,0 на 100 тис. Порівняно з європейцями відзначено особливу унікальну асоціацію з людським лейкоцитарним антигеном [27]. Крім того, зазвичай це форма ЦД-1, що прогресує повільно [28].

У деяких, але не в усіх популяціях відзначено статеві розбіжності у захворюваності (В) [21, 29–32].

У багатьох країнах було зареєстровано добре документованний ріст захворюваності, а у низці звітів відзначено диспропорційне збільшення її серед дітей віком до 5 років (В) [33–35].

Встановлено сезонну варіативність виявлення нових випадків захворювання з піком у зимові місяці (В) [32, 36, 37].

Незважаючи на наявність родин із декількома хворими на діабет, ознак його успадкування поки що не виявлено. Ризик виникнення діабету в одного з монозиготних близнюків, якщо інший хворий на ЦД-1, складає 36% (В) [38], у сиблінгів у віці до 20 років — 4% (В), до 60 років — 9,6% (В) [41], тоді як у загальній популяції — 0,5%. Ризик виникнення діабету у сиблінгів підвищується, якщо в одного з їх батьків діагноз діабету було виставлено у молодшому віці (В) [41, 42]. Якщо на діабет хворіє мати, то ЦД-1 у дітей виникає в 1,3–3,6% випадків, якщо хворий

батько — у 3,6–8,5% випадків, тобто у 2–3 рази частіше (В) [40, 42–47].

Класифікація

Етіологічну класифікацію діабету, рекомендовану Американською діабетичною асоціацією (Е) [1] та експертами Комітету з класифікації та діагностики діабету ВООЗ (Е) [2], наведено з незначними модифікаціями у табл. 2.

Типи діабету

Диференційна діагностика ЦД-1, ЦД-2 і моногенного діабету має велике значення як для прийняття рішення щодо лікування, так і для підготовки персоналу. Натомість незалежно від типу діабету, дитина з тяжкою гіперглікемією натще, метаболічними розладами та кетонемією потребує термінового проведення інсулінотерапії з метою нормалізації метаболічних зсувів [48].

Ймовірність інших типів діабету у дитини слід розглядати у таких ситуаціях:

- наявність у родинному анамнезі аутосомно-домінантного діабету;
- асоційовані з діабетом такі стани, як глухота, атрофія зорового нерва або інші синдроми;
- чітка резистентність до інсуліну або потреба у невеликій кількості екзогенного інсуліну, або відсутність такої потреби у періоди часткової ремісії;
- приймання у минулому препаратів, що справляють токсичну дію на β -клітини або викликають резистентність до інсуліну.

Для діагностування у дітей ЦД-2 доцільно визначити концентрацію інсуліну натще або рівень С-пептиду. Рівні інсуліну натще та С-пептиду зазвичай є нормальними або підвищеними, проте підвищеними не настільки, наскільки можна було б очікувати за наявного ступеня гіперглікемії (Е) [49]. Якщо хворого лікують інсуліном, то визначення С-пептиду у період, коли концентрація глюкози є досить високою (>8 ммоль/л) для стимуляції його утворення, дає можливість з'ясувати наявність залишкової секреції ендогенного інсуліну. У хворих на ЦД-1 така ситуація частіше трапляється у дітей віком 2–3 роки (Е). ЦД-2 детальніше обговорюється у наступній главі.

Характерні риси юнакового ЦД-1 порівняно із ЦД-2 і моногенним діабетом наведено у табл. 3.

Діабет дорослих, що виникає у молодих

Діабет дорослих, що виникає у молодих (MODY — maturity-onset diabetes of the young), описують як патологію, що має такі характерні ознаки: виникає у

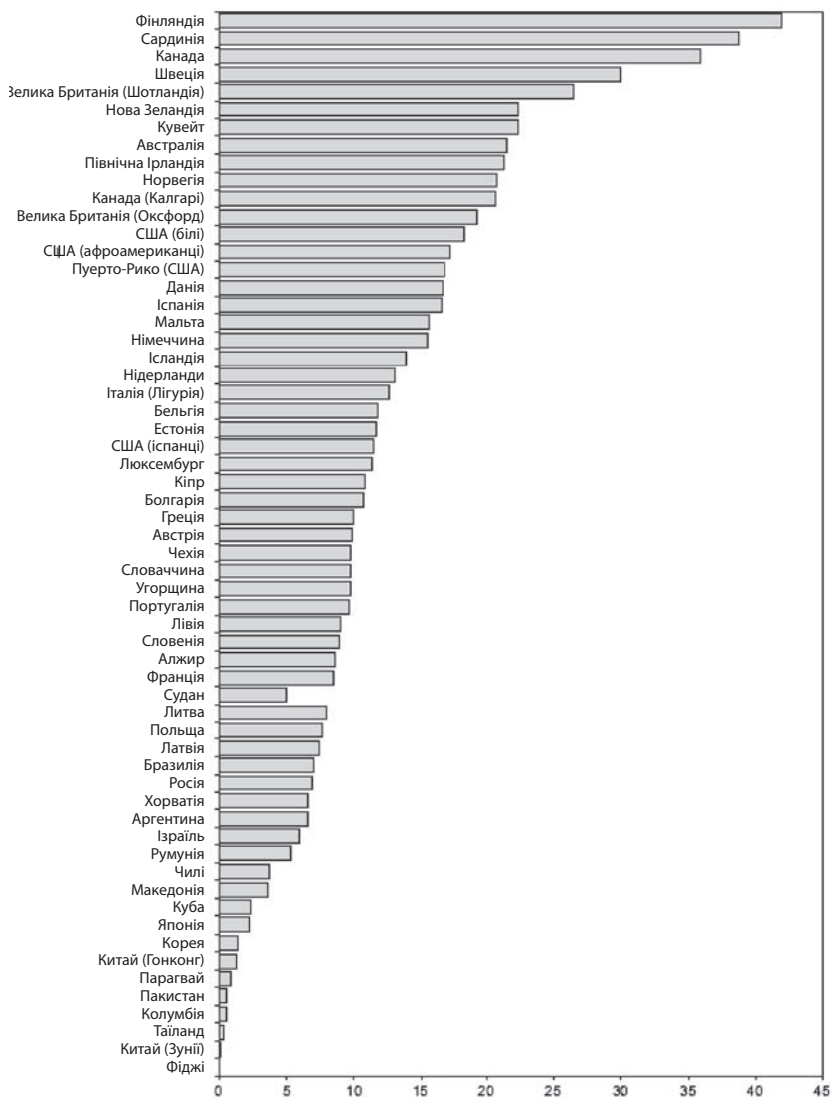


Рис. 1. Число щорічно реєстрованих випадків ЦД-1 (серед дітей 0-14 років) у різних країнах (на 100 тис.). Атлас IDF зі змінами [80].

віці до 25 років, має аутосомно-домінантне успадкування, не кетогенний [50, 51].

Цьому класичному визначенню MODY наразі бракує чіткості, бо і ЦД-2, що виникає у дітей, часто цілком відповідає наведеним вище ознакам (B, C) [52]. Крім того, використання для його характеристики молекулярно-генетичних критеріїв виявило чіткі відмінності між генетичними підгрупами, що входять до складу старих широких визначень. Саме через це ADA та WHO у своїх керівництвах для класифікації діабету виділяють підгрупи за генетичними ознаками (E) (див. табл. 2). За діабету MODY має місце значна варіативність ступеня гіперглікемії, потреби в інсуліні та ймовірності ризику виникнення ускладнень (B) [53] (див. главу «Діагностика та ведення моногенного діабету у дітей»).

Діабет новонароджених

Гіперглікемію, що виникла у перші 3–6 місяців після народження, для лікування якої необхідно введення інсуліну, називають «цукровим діабетом новонароджених».

Цей рідкісний стан (1 на 400 тис. новонароджених) може бути наслідком внутрішньоутробної затримки розвитку плода (C) [54, 55]. Приблизно у половині випадків він є тимчасовим і може бути пов'язаним із дефектами імпринтингу 6-ї хромосоми (C) [55, 56] (див. главу «Діагностика та ведення моногенного діабету у дітей»). У новонароджених із транзиторним цукровим діабетом протягом життя може розвинути діабет (C) [57].

Стійкі випадки діабету новонароджених асоціюються з аплазією підшлункової залози, активуючими мутаціями гена *KCNJ11*, що кодує субодиницю Kir6 (7p15–p13) чутливого до АТФ калієвого каналу, а також гена *ABCC8* (рецептор 1 сульфанілсечовини), локалізованого у тій же ділянці хромосоми [57, 58]; мутаціями гена інсулін-промоторного чинника 1 (хромосома 7), за яких також виникає аплазія підшлункової залози; з абсолютною недостатністю глюкокінази (хромосома 7) (C) [59]; мутаціями гена *FOXP3* (регуляторний ген Т-клітин) як компонента синдрому IPEX (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrom — синдром імунної дисрегуляції, поліендокринопатії та ентеропатії, зчеплений з X-хромосою) (C) [60].

Мітохондріальний діабет

Мітохондріальний діабет зазвичай пов'язаний із сенсоневральною глухотою та характеризується прогресуючою не аутоімунною недостатністю β-клітин.

Материнське передавання мутованої мітохондріальної ДНК призводить до розвитку спадкового діабету. У цьому процесі мають значення декілька мутацій, але найважливішу роль відіграє точкова заміна нуклеотидів у положенні 3243 (A на G) у гені мітохондріальної тРНК [leu (UUR)] (B) [61, 62].

Етіологічна класифікація порушень глікемії

Показник	ЦД-1	ЦД-2	Моногенний діабет
Генетика	полігенний	полігенний	моногенний
Вік	у період дитинства	зазвичай у пубертатний період (або пізніше)	зазвичай у постпубертатний період за виключенням MODY2 і діабету новонароджених
Характер початку захворювання	найчастіше гострий, раптовий	варіативний: від повільного, легкого (часто підступного) до тяжкого	варіативний
Поєднання з аутоімунністю кетозом	так зазвичай	ні зрідка	ні зрідка за MODY, зазвичай за діабету новонароджених
ожирінням Acantosis nigricans	як чинник ризику ні	дуже часто так	як чинник ризику ні
Частота виникнення (% усіх випадків діабету у молодих)	зазвичай 90%	у більшості країн <10%	1-3%
Наявність діабету у батьків	2-4 %	(Японія — 60-80 %) 80 %	90 %

Муковісцидоз і діабет

Діабет, пов'язаний із муковісцидозом підшлункової залози (МВ), насамперед обумовлено недостатністю секреції інсуліну, натомість свій внесок у порушення толерантності до глюкози та перебіг захворювання робить також резистентність до інсуліну, викликана інфекціями або лікарськими засобами (бронходилататорами та глюкокортикоїдами).

Діабет розвивається через декілька років після початку формування МВ, зазвичай у підлітковому та ранньому дорослому віці. Наявність цирозу також впливає на резистентність до інсуліну. Діабет, спричинений МВ, характеризується гіршим прогнозом. МВ є поганою прогностичною ознакою та асоціюється з підвищенням захворюваності на цукровий діабет і смертності. За умови погано контролюваного діабету будуть погіршуватись імунні реакції організму на інфекції та провокуватися катаболічні процеси (Е) [63, 64].

Рекомендації щодо проведення скринінгу варіюють від щорічного визначення глікемії в усіх дітей із кістозним фіброзом у віці 14 років і більше до щорічного проведення ОТТГ у таких дітей у віці понад 10 років [63, 64]. Проте звичайне визначення концентрації глюкози у плазмі крові натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c) та проведення ОТТГ можуть виявитися малоінформативними для діагностики діабету у хворих із кістозним фіброзом (В) [65].

На початку ЦД, що виникає внаслідок МВ, необхідність в інсулінотерапії виникає під час гострих

або хронічних респіраторних інфекцій, але надалі вона використовується все частіше. Спочатку вводять малі дози інсуліну — як додаткові, а не такі, що цілком замінюють ендогенний гормон. У деяких хворих початок інсулінотерапії перед виникненням симптомів гіперглікемії справляє сприятливий метаболічний ефект, що позитивно впливає на ріст, масу тіла та функцію легенів (В) [66, 67].

Діабет, індукований лікарськими препаратами

У нейрохірургії для профілактики набряку мозку використовують високі дози дексаметазону (наприклад, 24 мг/добу). Додатковий стрес, спричинений хірургічним втручанням, поглиблює індуковану лікарськими препаратами резистентність до інсуліну та викликає відносний інсуліновий дефіцит, достатній для розвитку транзиторної форми діабету. Цей стан може ще більше загостритися до нецукрового діабету після внутрішньовенного введення великих об'ємів декстрози (D-глюкози). Для контролю гіперглікемії (яка зазвичай має транзиторний характер) оптимальним є внутрішньовенне вливання інсуліну.

У хворих з онкологічною патологією діабетичний стан може розвинути внаслідок протокольного лікування L-аспарагіназою, високими дозами глюкокортикоїдів, циклоспорином або такролімусом (FK506). L-аспарагіназа зазвичай індукує транзиторну форму діабету (В) [68]. Такролімус і циклоспо-

рин можуть викликати перманентну форму діабету (можливо, внаслідок деструкції клітин острівців Лангерганса) (С) [69]. Часто діабет має циклічний характер, пов'язаний із циклами хіміотерапії, надто якщо вводяться високі дози глюкокортикоїдів.

Як наслідок трансплантації діабет розвивається найчастіше в результаті використання високих доз стероїдів і такролімусу. Рівень ризику вищий у хворих із ожирінням (В) [70, 71].

Розвиток діабету може бути індукований атипичними антипсихотичними препаратами, у тому числі оланзапіном, рисперидолом, кветіапіном і зипрасидоном, внаслідок використання яких збільшується маса тіла [72].

Гіперглікемія, викликана стресом

Викликана стресом гіперглікемія відзначається майже у 5% дітей, госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії. Найбільш характерним цей стан є для гострих захворювань, травм, судом внаслідок лихоманки, високої температури (>39°C) [73].

Частота прогресування стрес-індукованої гіперглікемії до явного діабету варіює від 0 до 32% (В, С) [74–79]. Причому у дітей з епізодично виникаючою гіперглікемією без супутніх тяжких захворювань ступінь імовірності розвитку діабету більший, ніж у дітей, які такі захворювання мають [77]. Високу інформативність щодо прогнозування можливості розвитку ЦД-1 у дітей із викликаною стресом гіперглікемією має визначення наявності або відсутності у них антитіл до острівцевих клітин та інсуліну [77].

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Критерії діагностики діабету ґрунтуються на результатах визначення концентрації глюкози у крові та на наявності або відсутності сукупності симптомів (Е) [1, 2].

Зазвичай діагноз швидко підтверджується наявністю вираженого підвищення рівня глюкози у крові. У цій ситуації за виявлення кетонів у сечі необхідно невідкладно братися до лікування хворого. Перенесення початку лікування на наступний день з метою підтвердження гіперглікемії може бути небезпечним, адже кетоацидоз розвивається дуже швидко (Е).

Проводити ОТТГ не слід у випадках можливості встановлення діагнозу діабету на підставі значень концентрації глюкози у пробах, взятих натще, після вживання їжі або впродовж дня, через те, що у ході цього тесту може розвинути

виражена гіперглікемія. Для встановлення діагнозу ЦД-1 у дітей і підлітків ОТТГ використовують лише зрідка (Е) [2].

Тяжка гіперглікемія за гострих інфекцій, травм, хірургічних втручань, респіраторних і серцево-судинних захворювань може мати транзиторний характер, вимагати відповідного лікування, але як така не може розглядатися як діагностична ознака діабету (Е).

У деяких ситуаціях доцільно визначати наявність асоційованих із діабетом аутоантитіл (до β-клітин, інсуліну, GAD, острівцевого антигену 2) і/або рівень глікованого гемоглобіну. Натомість наразі не накопичено достатньої кількості даних, що обґрунтовували б використання у повсякденній практиці значень вмісту HbA1c для діагностики діабету (Е) [1].

Для діагностики ЦД-2 у дітей доцільно використовувати визначення концентрації інсуліну натще та С-пептиду. Рівні інсуліну натще та С-пептиду зазвичай є нормальними або підвищеними, але не настільки, наскільки цього можна було б очікувати за наявного ступеня гіперглікемії (Е) [49].

ЛІТЕРАТУРА

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28: S37–S42.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO/NCD/NCS/99.2, 1999.
3. RASILAINEN S, YLIPAASTO P, ROIVAINEN M et al. Mechanisms of beta cell death during restricted and unrestricted enterovirus infection. *J Med Virol* 2004; 72:451–461.
4. DAHLQUIST GG, FORSBERG J, HAGENFELDT L, BOMAN J, JUTO P. Increased prevalence of enteroviral RNA in blood spots from newborn children who later developed type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 2004 27: 285–286.
5. HARRIS R, DONAHUE K, RATHORE SS, FRAME P, WOOLF SH, LOHR KN. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 138: 215–229.
6. HOERGER TJ, HARRIS R, HICKS KA, DONAHUE K, SORENSEN S, ENGELGAU M. Screening for type 2 diabetes mellitus: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 689–699.
7. GEPTS W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; 14: 619–633.
8. SABBAH E, SAVOLA K, EBELING T et al. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1326–1332.

9. VERGE CF, STENGER D, BONIFACIO E *et al.* Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes* 1998; 47: 1857–1866.
10. LAMBERT AP, GILLESPIE KM, THOMSON G *et al.* Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4037–4043.
11. NOBLE JA, VALDES AM, COOK M, KLITZ W, THOMSON G, ERLICH HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 1134–1148.
12. PUGLIESE A, KAWASAKI E, ZELLER M *et al.* Sequence analysis of the diabetes-protective human leukocyte antigen-DQB1*0602 allele in unaffected, islet cell antibody-positive first degree relatives and in rare patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1722–1728.
13. KULMALA P, SAVOLAK, REIJONEN H *et al.* Genetic markers, humoral autoimmunity, and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes* 2000; 49: 48–58.
14. MACLAREN N, LAN M, COUTANT R *et al.* Only multiple autoantibodies to islet cells (ICA), insulin, GAD65, IA-2 and IA-2beta predict immune-mediated (Type 1) diabetes in relatives. *J Autoimmun* 1999; 12: 279–287.
15. SKYLER JS, KRISCHER JP, WOLFSORF J *et al.* Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial — Type 1. *Diabetes Care* 2005; 28: 1068–1076.
16. VERGE CF, GIANANI R, KAWASAKI E *et al.* Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996; 45: 926–933.
17. DUNGER DB, SPERLING MA, ACERINI CL *et al.* European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113: e133–e140.
18. LEVY-MARCHAL C, PATTERSON CC, GREENA. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001; 44(Suppl. 3): B75–B80.
19. VANDEWALLE CL, COECKELBERGHS MI, DE L *et al.* Epidemiology, clinical aspects, and biology of IDDM patients under age 40 years. Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with data from Belgium with 40% ascertainment. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1997; 20: 1556–1561.
20. PINHAS-HAMIEL O, ZEITLER P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005; 146: 693–700.
21. KARVONEN M, VIK-KAJANDER M, MOLTCHANOVA E, LIBMAN I, LAPORTE R, TUOMILEHTO J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1516–1526.
22. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *Diabetes Atlas*. Second Edn, Brussels: IDF 2003.
23. DORMAN JS, BUNKER CH. HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus: a HuGE review. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 218–227.
24. GILLESPIE KM, BAIN SC, BARNETT AH *et al.* The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004; 364: 1699–1700.
25. ILONEN J, REIJONEN H, GREEN A *et al.* Geographical differences within Finland in the frequency of HLA-DQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 225–230.
26. KUKKO M, VIRTANEN SM, TOIVONEN A *et al.* Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-cell autoimmunity in a high incidence country. *Diabetes Care* 2004; 27: 676–681.
27. SUGIHARA S, SAKAMAKI T, KONDA S *et al.* Association of HLA-DR, DQ genotype with different beta-cell functions at IDDM diagnosis in Japanese children. *Diabetes* 1997; 46: 1893–1897.
28. OHTSU S, TAKUBO N, KAZAHARI M *et al.* Slowly progressing form of type 1 diabetes mellitus in children: genetic analysis compared with other forms of diabetes mellitus in Japanese children. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 221–229.
29. KARVONEN M, PITKANIEMI M, PITKANIEMI J, KOHTAMAKI K, TAJIMA N, TUOMILEHTO J. Sex differences in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Rev* 1997; 13: 275–291.
30. GALE EA, GILLESPIE KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001; 44: 3–15.
31. CUCCA F, GOY JV, KAWAGUCHI Y *et al.* A male-female bias in type 1 diabetes and linkage to chromosome Xp in MHC HLA-DR3-positive patients. *Nat Genet* 1998; 19:301–302.
32. WEETS I, KAUFMAN L, VAN der AB *et al.* Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia* 2004; 47: 614–621.
33. EURODIAB ACE STUDY GROUP. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355: 873–876.
34. KARVONEN M, PITKANIEMI J, TUOMILEHTO J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. *Diabetes Care* 1999; 22: 1066–1070.
35. ONKAMO P, VAANANEN S, KARVONEN M, TUOMILEHTO J. Worldwide increase in incidence of type I diabetes — the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42: 1395–1403.
36. GREEN A, BRUTTI G, PATTERSON CC *et al.* Variation and

- trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355: 873–876.
37. LEVY-MARCHAL C, PATTERSON C, GREEN A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia* 1995; 38: 823–830.
 38. OLMOS P, A'HERN R, HEATONDA *et al.* The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988; 31: 747–750.
 39. HARJUTSALO V, PODAR T, TUOMILEHTO J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 563–569.
 40. STECK AK, BARRIGA KJ, EMERY LM, FIALLO-SCHARER RV, GOTTLIEB PA, REWERS MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care* 2005; 28: 296–300.
 41. LORENZEN T, POCIOT F, HOUGAARD P, NERUP J. Long term risk of IDDM in first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia* 1994; 37: 321–327.
 42. GILLESPIE KM, GALE EA, BINGLEY PJ. High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 210–214.
 43. ANON. Familial risk of type I diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1998; 41: 1151–1156.
 44. DORMAN JS, STEENKISTE AR, O'LEARY LA, MCCARTHY BJ, LORENZEN T, FOLEY TP. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatr Diabetes* 2000; 1: 17–22.
 45. EL HASHIMY M, ANGELICO MC, MARTIN BC, KROLEWSKI AS, WARRAM JH. Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent. *Diabetes* 1995; 44: 295–299.
 46. LORENZEN T, POCIOT F, STILGREN L *et al.* Predictors of IDDM recurrence risk in offspring of Danish IDDM patients. Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. *Diabetologia* 1998; 41: 666–673.
 47. WARRAM JH, KROLEWSKI AS, GOTTLIEB MS, KAHN CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984; 311: 149–152.
 48. SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K *et al.* Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.
 49. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000; 105: 671–680.
 50. FAJANS SS, BELL GI, POLONSKY KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971–980.
 51. OWEN K, HATTERSLEY AT. Maturity-onset diabetes of the young: from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 309–323.
 52. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents. *American Diabetes Association. Diabetes Care* 2000; 23: 381–389.
 53. EHTISHAM S, HATTERSLEY AT, DUNGER DB, BARRETT TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004; 89: 526–529.
 54. VON MUHLENDAHL KE, HERKENHOFF H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995; 333: 704–708.
 55. METZ C, CAVE H, BERTRAND AM *et al.* Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr* 2002; 141: 483–489.
 56. HERMANN R, LAINE AP, JOHANSSON C *et al.* Transient but not permanent neonatal diabetes mellitus is associated with paternal uniparental isodisomy of chromosome 6. *Pediatrics* 2000; 105: 49–52.
 57. GLOYN AL, PEARSON ER, ANTCLIFF JF *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; 350: 1838–1849.
 58. MASSA O, IAFUSCO D, D'AMATO E *et al.* KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005; 25: 22–27.
 59. NJOLSTAD PR, SOVIK O, CUESTA-MUNOZ A *et al.* Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001; 344: 1588–1592.
 60. BENNETT CL, CHRISTIE J, RAMSDELL F *et al.* The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, Xlinked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001; 27: 20–21.
 61. VAN DEN OUWELAND JM, LEMKES HH, RUITENBEEK W *et al.* Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992; 1: 368–371.
 62. REARDON W, ROSS RJ, SWEENEY MG *et al.* Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992; 340: 1376–1379.
 63. YANKASKAS JR, MARSHALL BC, SUFIAN B, SIMON RH, RODMAN D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125: 15–39S.
 64. MORAN A, HARDIN D, RODMAN D *et al.* Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45: 61–73.
 65. DOBSON L, SHELDON CD, HATTERSLEY AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 2004; 21: 691–696.
 66. DOBSON L, HATTERSLEY AT, TILEY S, ELWORTHY S, OADES PJ, SHELDON CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002; 87: 430–431.
 67. NOUSIA-ARVANITAKIS S, GALLI-TSINOPOULOU A, KARAMOUZIS M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001; 90: 515–519.
 68. PUI CH, BURGHEEN GA, BOWMAN WP, AUR RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving

- L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981; 99: 46–50.
69. DRACHENBERG CB, KLASSEN DK, WEIR MR *et al.* Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999; 68: 396–402.
 70. MAESBD, KUYPERSD, MESSIAENT *et al.* Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001; 72: 1655–1661.
 71. AL UZRI A, STABLEIN DM, COHN A. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 2001; 72: 1020–1024.
 72. LEVITT KATZ LE, SWAMI S, ABRAHAM M *et al.* Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 84–89.
 73. VALERIO G, FRANZESE A, CARLIN E, PECILE P, PERINI R, TENORE A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr* 2001; 90: 618–622.
 74. SHEHADEH N, ON A, KESSEL I *et al.* Stress hyperglycemia and the risk for the development of type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 283–286.
 75. BHISITKUL DM, VINIK AI, MORROW AL *et al.* Prediabetic markers in children with stress hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 936–941.
 76. VARDIP, SHEHADEN, ETZIONIA *et al.* Stress hyperglycemia in childhood: a very high risk group for the development of type I diabetes. *J Pediatr* 1990; 117: 75–77.
 77. HERSKOWITZ-DUMONT R, WOLFSDORF JI, JACKSON RA, EISENBARTH GS. Distinction between transient hyperglycemia and early insulin-dependent diabetes mellitus in childhood: a prospective study of incidence and prognostic factors. *J Pediatr* 1993; 123: 347–354.
 78. SCHATZ DA, KOWA H, WINTER WE, RILEY WJ. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. *J Pediatr* 1989; 115: 676–680.
 79. HERSKOWITZ RD, WOLFSDORF JI, RICKERAT *et al.* Transient hyperglycemia in childhood: identification of a subgroup with imminent diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1988; 9: 161–167.
 80. *Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999.* *Diabet Med* 2006; 23: 857–866.

Дата надходження до редакції 12.09.2009 р.

У попередньому номері журналу — № 2(31) 2010 — з технічних причин трапилися помилки:

- текст, розташований на стор. 37, мав би бути на стор. 50, і навпаки;
- у змісті слід читати

у рубриці «Клінічні спостереження»

ЗМІШАНИЙ КОЛОНОКЛІТИННИЙ І ВИСОКОКЛІТИННИЙ ВАРІАНТ ПАПІЛЯРНОГО РАКУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ
В.Г. Хоперія, О.О. Гузь 71

у рубриці «Актуальна інформація»

СТАН ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ТРАВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СПИННОГО МОЗКУ
Ю.А. Ромаскевич 77

Редакція висловлює свої вибачення авторам і читачам.