

КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА. ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. 2019 Г. ЧТО НОВОГО?

© И.В. Кононенко*, О.М. Смирнова, А.Ю. Майоров, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Обзор посвящен новой классификации сахарного диабета (СД), опубликованной Всемирной организацией здравоохранения в 2019 г. В отличие от предыдущей новая классификация не разделяет СД 1 типа и СД 2 типа на подтипы и предлагает новые: «гибридные типы СД» и «неклассифицированный СД». Настоящая классификация в большей степени ориентирована на практического врача, сталкивающегося с проблемой определения типа СД в дебюте заболевания, и призвана помочь с выбором тактики лечения (в частности, следует ли начинать лечение инсулином или нет) именно в момент дебюта заболевания. В настоящем обзоре представлено многообразие форм СД, особенности их клинической картины, а также подчеркивается важность молекулярно-генетических и иммунологических исследований для идентификации типов СД и определения персонализированной терапии. Выделение «гибридных форм» СД связано с тем, что лечение этих типов СД имеет свои особенности, что, несомненно, связано с особенностями патогенеза заболеваний. Вместе с тем очевидно, что дальнейшие исследования должны относиться к изучению механизмов повреждения и снижения функции β -клеток. Возможно, будущие системы классификации и, как следствие, персонализированное лечение будут сосредоточены на различных механизмах повреждения β -клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: классификация; сахарный диабет; гибридные типы сахарного диабета, молекулярно-генетические исследования; иммунологические исследования

CLASSIFICATION OF DIABETES. WORLD HEALTH ORGANIZATION 2019. WHAT'S NEW?

© Irina V. Kononenko*, Olga M. Smirnova, Alexander Y. Mayorov, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The review focuses on the new WHO classification published in 2019. Unlike the previous classification, this classification does not recognize subtypes of T1DM and T2DM and offers new types of diabetes: "hybrid types of diabetes" and "unclassified diabetes". This classification provides practical guidance to clinicians for assigning a type of diabetes to individuals and choose appropriate treatment (whether or not to start treatment with insulin), particularly at the time of diagnosis. This review presents the variety of forms of diabetes, the features of their clinical picture, and also emphasizes the importance of molecular genetic and immunological studies to identify types of diabetes and determine personalized therapy. The selection of "hybrid forms" of diabetes is due to the fact that the treatment of these types of diabetes has its own characteristics associated with the specific pathogenesis of diseases. However, it is obvious that further studies should relate to the study of the mechanisms of damage and decrease in the function of β -cells. Perhaps future classification systems and, as a consequence, personalized treatment will focus on various mechanisms of damage to β -cells.

KEYWORDS: classification; diabetes mellitus hybrid types of diabetes; molecular genetic studies; immunological studies

Начиная с 1965 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) периодически обновляет и пересматривает классификацию сахарного диабета (СД). В своей первой классификации 1965 г. ВОЗ предложила использовать четыре возрастные категории диагноза: младенческий или детский (с началом в возрасте от 0 до 14 лет), молодой (начало от 15 до 24 лет), взрослый (возраст дебюта от 25 до 64 лет) и пожилой (с началом в возрасте 65 лет и старше). В дополнение к классификации СД по возрасту были предложены другие типы СД: ювенильный, инсулинорезистентный, гестационный, панкреатический, эндокринный и ятрогенный [1].

Последняя, действующая до настоящего времени в большинстве стран мира классификация была предложена в 1999 г. и рассматривается как этиологическая классификация СД (табл. 1). Впервые был предложен

принцип разделения типов СД в зависимости от основных этиопатогенетических механизмов, которые повлекли за собой развитие гипергликемии. Потребность в назначении инсулина больше не определяла тип СД. Классификация 1999 г. отменяла понятия «инсулиннезависимый» и «инсулинзависимый» СД и предлагала два основных типа – СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2). При этом подчеркивалось, что инсулинотерапия может потребоваться пациентам с любой формой СД на определенной стадии заболевания. Помимо этого, ВОЗ рекомендовала включить в классификацию не только различные этиологические типы СД, но и клинические стадии заболевания [2]. Введение клинических стадий указывало на то, что люди с СД, независимо от типа, могут проходить через несколько стадий, от нормогликемии до тяжелой гипергликемии с кетозом.

Таблица 1. Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999)

СД 1 типа Иммуноопосредованный Идиопатический	Деструкция β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	От преобладающей инсулинорезистентности (ИР) с относительным дефицитом инсулина до доминирующего нарушения секреции с ИР или без нее
Другие специфические типы СД	Генетические дефекты функции β -клеток. Генетические дефекты действия инсулина. Заболевания экзокринной части поджелудочной железы. Эндокринопатии. СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами. Инфекции. Необычные формы иммунологически опосредованного СД. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Любая степень нарушения толерантности к глюкозе, впервые возникшая во время беременности

Примечания: СД – сахарный диабет.

В основе СД1 лежит деструкция β -клеток, обычно ведущая к абсолютному дефициту инсулина. При СД2 наблюдается сочетание двух патогенетических процессов: резистентности периферических тканей к действию инсулина и нарушения секреции инсулина [1, 2].

В 2019 г. ВОЗ опубликовала новую классификацию СД [3].

Исторически клинические отличия между двумя основными типами СД базировались на возрасте начала заболевания, степени утраты функции β -клеток, степени ИР, наличии аутоантител, ассоциированных с СД, и необходимости назначения инсулина по жизненным показаниям. В типичных случаях для определения типа СД достаточно анализа клинических особенностей дебюта заболевания. Однако не всегда только на основании этих признаков можно четко отличить один тип от другого. Так, СД1 развивается, как правило, в детском и подростковом возрасте. Пациенты имеют характерные симптомы в виде полиурии, полидипсии, примерно у одной трети развивается диабетический кетоацидоз. Характерно значительное снижение массы тела в дебюте заболевания. Недавнее исследование показало, что у 42% больных СД1 дебют заболевания относится к возрасту старше 30 лет, что составляет 4% всех случаев СД, диагностированного в возрасте от 31 до 60 лет. Клиническая характеристика этих пациентов включала более низкий индекс массы тела, назначение инсулина в течение 12 мес после постановки диагноза и повышенный риск кетоацидоза [4]. Дебют СД1 у взрослых может протекать без выраженных клинических симптомов полиурии, полидипсии. Также может наблюдаться временная ремиссия в потребности в инсулине.

Существует и другие серьезные причины, указывающие на необходимость пересмотра классификации СД. Так, с увеличением распространения ожирения у лиц молодого возраста фенотипы СД1 и СД2 стали менее различимы. Увеличилось как количество детей и подростков с СД2, так и доля пациентов с СД 1 типа, имеющих избыточную массу тела или ожирение.

Наличие ожирения или избыточной массы тела у пациентов с СД1 вызывает трудности как с определением типа диабета в дебюте заболевания, так и в дальнейшем, в ходе лечения. Подобная ситуация описана в литературе как «**двойной диабет**» («**double diabetes**»), при котором у пациентов с аутоиммунным СД1 имеются клинические признаки ИР: избыточная масса тела или ожирение, низкий коэффициент утилизации глюкозы, высокие дозы инсулина, а также довольно часто – артериальная гипертензия и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности. Для достижения компенсации углеводного обмена таким пациентам требуются, как правило, большие дозы инсулина, что, в свою очередь, связывают с увеличением массы тела. Такая ситуация часто наблюдается в период пубертата. Однако наличие избыточной массы тела у таких больных нельзя объяснить только большими дозами инсулина. Было отмечено, что пациенты с «двойным диабетом» чаще имеют родственников с СД2 и, что особенно важно, более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, что указывает на необходимость особого внимания к данной категории больных [5].

В идеале определение типа СД должно основываться на выявлении, идентификации тех нарушений, которые являются специфическими и исключительными именно для этого типа СД. Разработки в области молекулярной генетики позволили клиницистам выявить растущее число моногенных форм и других подтипов СД, что имеет важное значение для выбора лечения [6]. Результаты иммунологических и генетических исследований позволяют идентифицировать тип СД, но во многих странах мира эти исследования по-прежнему остаются малодоступными. Ряд исследований показывают, что от 7 до 15% случаев СД остаются неправильно классифицированы [7].

В Российской Федерации по данным Федерального регистра больных СД на конец 2018 г. на диспансерном учете состояли 4,58 млн человек (3,1% населения), из них 92% (4,2 млн) – с СД2, 6% (256 тыс.) – СД1 (из них взрослых – 219 тыс.) и 2% (90 тыс.) составили другие типы СД, в том числе 8006 человек с гестационным СД [8, 9].

КЛАССИФИКАЦИЯ СД 2019 Г. (ВОЗ)

При пересмотре классификации СД эксперты ВОЗ исходили из того, что в идеале классификация необходима для трех основных целей:

- определять тактику лечения;
- стимулировать исследования этиопатогенеза;
- обеспечить основу для эпидемиологических исследований.

Система классификации должна соответствовать всем трем основным целям, но в настоящее время существует еще так много пробелов в понимании причин СД, что нынешняя классификация не может выполнять эту тройную роль.

Определение типа СД необходимо прежде всего для выбора патогенетически правильного, а значит, эффективного лечения. Ошибка может привести к риску развития у пациента диабетического кетоацидоза или к не-

правданному назначению инсулина в случае некоторых форм моногенного СД.

Этиологию или патогенез большинства типов СД можно описать упрощенно, как нарушение чувствительности к инсулину или как нарушение секреции инсулина. Однако специфические дефекты, лежащие в основе этих процессов, представляют собой чрезвычайно сложные, недостаточно понятные механизмы, включающие в себя взаимодействие генетических, эпигенетических, протеомных и метаболических процессов. Изучение этих процессов, безусловно, улучшит наше понимание основных механизмов СД и позволит найти новые подходы к терапии.

Проанализировав все это, группа экспертов ВОЗ предложила новую систему классификации СД [3], в которой приоритетом является выбор тактики лечения и которая могла бы помочь врачам выбрать необходимую терапию, в том числе оценить необходимость инсулинотерапии, уже в дебюте заболевания (табл. 2).

Таблица 2. Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 2019)

Тип СД	Описание	Изменения
СД 1 типа	Разрушение β -клеток (в основном иммуноопосредованное) и абсолютный дефицит инсулина; начало в детстве и в раннем взрослом возрасте	Удалены подтипы
СД 2 типа	Наиболее распространенный тип, различные степени дисфункции β -клеток и ИР; обычно ассоциируется с избыточным весом и ожирением	Удалены подтипы
Гибридные формы:		Новые типы
Медленно развивающийся иммуноопосредованный СД у взрослых	Подобен медленно развивающемуся СД 1 типа у взрослых, но чаще имеет признаки метаболического синдрома, один вид аутоантител к GAD и сохраняет дольше большую функцию β -клеток	Прежнее название LADA
СД 2 типа со склонностью к кетозу	Кетоз и дефицит инсулина, но позже не требует инсулина; частые эпизоды кетоза, не иммуноопосредованный	-
Другие специфические типы		
Моногенный СД (моногенные дефекты функции β -клеток, моногенные дефекты в действии инсулина)	Вызван определенными мутациями гена, имеет несколько клинических проявлений, требующих различного лечения; встречается в детском и молодом возрасте. Вызван специфическими мутациями гена; имеет признаки тяжелой ИР без ожирения; СД манифестирует, когда β -клетки более не могут компенсировать ИР	Обновлена номенклатура
СД в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы	Связан с заболеваниями и травмами экзокринной части поджелудочной железы	-
СД, ассоциированный с эндокринопатиями	Связан с рядом эндокринопатий	-
СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами	Индуцируется некоторыми лекарственными препаратами или химическими веществами	-
СД в исходе инфекций	Развивается в исходе вирусных и бактериальных инфекций	-
Необычные специфические формы иммуноопосредованного СД	Связаны с редкими иммунными заболеваниями	-
Другие генетические синдромы, иногда связанные с СД	Многие генетические нарушения увеличивают риск развития СД	-
Неклассифицированный СД	Эта категория должна использоваться временно, когда нет четкой диагностической категории, в дебюте заболевания	Новый тип
Впервые обнаруженная во время беременности гипергликемия		
СД при беременности	СД 1 типа или СД 2 типа, выявленные при беременности	-
Гестационный СД	Гипергликемия ниже диагностического порога СД	По критериям 2013 г.

По мнению экспертов, данная клиническая классификация может быть широко применима, так как основывается на доступных клинических параметрах для определения подтипов СД. Некоторые страны, а также клинические или исследовательские центры могут дополнить этот подход конкретными дополнительными исследованиями, но они не являются общедоступными, и система классификации, основанная на этих мерах, будет иметь ограниченную глобальную применимость.

В отличие от предыдущей, новая классификация не разделяет СД1 и СД2 на подтипы и предлагает новые типы СД: «гибридные типы СД» и «неклассифицированный СД».

СД 1 типа

СД1 является полигенным многофакторным заболеванием, приводящим к развитию абсолютного дефицита инсулина, нарушению углеводного, а затем и других видов обмена веществ [10].

От 70% до 90% людей с СД1 при диагностике имеют доказательства иммуноопосредованного процесса – наличие антител к антигенам β-клеток: аутоантитела к инсулину (IAA), к глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатаза-подобному белку (IA-2A), к цитоплазматическим антигенам островковых клеток (ICA) и к транспортерам цинка – ZnT8. Имеется сильная ассоциация заболевания с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA) в области DQA, DQB. Ранее выделяли два подтипа СД1 – аутоиммунный и идиопатический, однако патогенез идиопатического СД, без маркеров аутоиммунного процесса, до конца неясен. Первоначально, в 1999 г. к идиопатическому СД1 относили СД со склонностью к кетозу. Нельзя исключить, что в некоторых случаях моногенные формы СД ошибочно классифицировали, как СД1. Авторы пришли к выводу, что термин «идиопатический СД1» используется нечасто и не является клинически полезным, в связи с чем данный подтип исключен из классификации.

Классический вариант дебюта СД1 характеризуется острым началом с развитием полиурии, полидипсии, жажды. Отмечается значительное снижение массы тела. Состояние пациента быстро ухудшается, развивается ацетонурия. Отсутствие своевременного назначения инсулина может привести к развитию кетоацидотической комы, тяжелому состоянию больного. У детей уже к концу первого года заболевания остаточная секреция β-клеток практически отсутствует [11]. При развитии заболевания в возрасте старше 25 лет манифестация заболевания может быть не столь стремительной, а ухудшение состояния вплоть до развития кетоацидоза может происходить на фоне стресса или присоединения инфекции. Это связано с тем, что темпы аутоиммунного повреждения β-клеток у взрослых несколько иные, остаточная секреция инсулина в ряде случаев сохраняется достаточно долго, однако в дальнейшем секреция инсулина постепенно снижается и развивается абсолютный дефицит инсулина. Данные из многих стран с высоким уровнем дохода указывают на ежегодное увеличение заболеваемости СД1 в детском возрасте на 3–4% [12].

Аутоиммунный СД обычно начинается в детском и подростковом возрасте, но может развиваться в любом возрасте, даже на 8-м или 9-м десятке лет. 84% людей с СД1 составляют взрослые [13].

Фульминантный (молниеносный) СД1 является одной из форм острого СД1 у взрослых, большинство случаев которого было зарегистрировано в Восточной Азии [14, 15]. На его долю приходится примерно 20% острого СД1 в Японии [16] и 7% в Корее [17]. Он также распространен в Китае [18], но редко встречается у людей европейского происхождения. Характеризуется острым началом и практически полным разрушением β-клеток. У 70% больных клиническая картина начала заболевания характеризуется гриппоподобным состоянием с высокой температурой, болями в горле, катаральными явлениями, ухудшением общего состояния, часто отмечаются гастроинтестинальные симптомы – боли в животе, тошнота, рвота. У 98% больных наблюдается повышением ферментов поджелудочной железы: липазы, амилазы, эластазы-1. К критериям диагностики фульминантного СД относят: развитие кетоза или кетоацидоза к концу первой недели заболевания (через неделю от появления гипергликемии), показатели гликемии выше 16 ммоль/л при уровне гликированного гемоглобина менее 8,7%, значение С-пептида натошак менее 0,3 нг/мл. Аутоантитела к антигенам β-клеток отсутствуют, однако отмечается клеточная инфильтрация островков поджелудочной железы макрофагами и Т-клетками. Заболевание может начаться во время беременности или сразу после нее. Отмечают наличие ассоциации с гаплотипом *DRB1*04:05-DQB1*04:01*. Инсулинотерапия требуется сразу по жизненным показаниям, ремиссия не наблюдается. Заболевание трудно контролируется, высокий риск летальности [19, 20].

Наличие аутоантител к антигенам β-клеток является основным маркером СД1, и их определение особенно важно в нетипичных, сложных клинических случаях, требующих проведения дифференциальной диагностики между СД1 и СД2.

Таким образом, согласно новой классификации, диагноз СД1 подразумевает назначение инсулина сразу при постановке диагноза.

СД 2 типа

В настоящее время, по данным ВОЗ, в мире насчитывается более 463 млн больных СД. По предварительным прогнозам Международной диабетической федерации, количество пациентов СД к 2045 г. может увеличиться до 700 млн человек [21]. При этом на долю СД2 приходится от 90% до 95% всех случаев СД.

Несмотря на то что основной, характерной чертой СД2 является наличие ИР, дисфункция β-клеток необходима для развития СД2. Пациенты с СД2 имеют относительный дефицит инсулина, и в начале заболевания уровень инсулина увеличиваются в связи с необходимостью компенсировать имеющуюся ИР. Большинство людей с СД2 имеют избыточный вес или страдают ожирением. Характерно наличие висцерального ожирения. Однако в некоторых популяциях, таких как азиаты и у лиц индийского происхождения, дисфункция β-клеток представляется более заметной, чем в европейской популяции [22, 23, 24].

СД2 часто остается недиагностированным в течение многих лет, так как гипергликемия развивается постепенно [25]. Тем не менее такие больные находятся в состоянии повышенного риска развития макро- и микрососудистых осложнений.

Риск развития этого типа СД увеличивается с возрастом, ожирением и недостаточной физической активностью. Он чаще возникает у женщин с предшествующим гестационным СД и у пациентов с гипертонией и дислипидемией. Его частота варьирует в разных расовых и этнических подгруппах. Заболевание характеризуется сильной генетической предрасположенностью, однако генетика этой формы СД сложна и пока четко не определена [26].

Кетоацидоз развивается редко и обычно связан со стрессом в результате другого заболевания, например, инфекции. У пожилых людей может развиваться гиперосмолярная кома. Для большинства людей с СД2 лечение инсулином не требуется для выживания, но может потребоваться на определенной стадии заболевания для компенсации углеводного обмена. Эффективность пероральных сахароснижающих препаратов часто бывает снижена среди молодых людей с СД2 [27].

Специфическая этиология СД2 до конца неясна и, вероятно, включает несколько различных механизмов. Возможно, в будущем будут выделены отдельные подтипы СД2.

В классификации СД 2019 г. под СД2 понимают наиболее распространенную форму СД, в основе которой лежит различная степень дисфункции β -клеток и ИР. Заболевание обычно ассоциируется с избыточным весом и ожирением. Какие-либо подтипы удалены.

Гибридные формы СД

Впервые в классификацию введены новые категории СД, отличные как от СД1, так и от СД2 – медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет (slowly evolving immune-mediated diabetes) и СД со склонностью к кетозу (ketosis-prone type 2 diabetes).

Медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет взрослых

Ранее этот тип СД был описан как латентный аутоиммунный диабет взрослых ("Latent autoimmune diabetes in adults" – LADA) и рассматривался как вариант СД1 [28–30].

Клиническая картина LADA в дебюте заболевания схожа с клинической картиной СД2, и в течение первых лет заболевания компенсация углеводного обмена достигается применением диеты и пероральных сахароснижающих препаратов, однако затем развивается декомпенсация углеводного обмена, что требует назначения инсулинотерапии. Основными диагностическими критериями медленно прогрессирующего аутоиммунного СД взрослых, которые позволяли рассматривать его как вариант течения СД1, являлись: наличие аутоантител к антигенам β -клеток (чаще к GAD и/или к ICA); низкий базальный и стимулированный уровень С-пептида; присутствие HLA-аллелей высокого риска СД1.

Термин «латентный» (скрытый) подчеркивал отличие этого типа СД с медленным началом от типичного СД1. В некоторых регионах мира эта форма СД встречается чаще, чем классический СД1. Сходный подтип также был обнаружен у детей и подростков с клинической формой СД2 и аутоантителами к антигенам β -клеток и был назван латентным аутоиммунным диабетом у молодых [31, 32].

Дискуссия, является ли LADA вариантом течения СД1 или СД2 или самостоятельным типом СД, ведется

на протяжении уже 20 лет. С одной стороны, наличие аутоантител свидетельствует об аутоиммунном механизме повреждения β -клеток и указывает на необходимость назначения инсулина как единственно патогенетически правильного лечения. С другой стороны, возраст дебюта заболевания старше 35 лет, отсутствие острого начала, эффективность пероральной сахароснижающей терапии и диеты в первые годы заболевания, сохранная секреция инсулина на протяжении нескольких лет, наличие у части больных таких компонентов метаболического синдрома, как избыточная масса тела, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, доказанная ИР, более частое развитие макрососудистых осложнений по сравнению с СД1 указывает на общность данного типа с СД2.

Не существует четких, универсальных критериев данного подтипа СД. Чаще всего используют три критерия: наличие антител к антигенам β -клеток (чаще к GAD), возраст дебюта заболевания старше 35 лет и отсутствие необходимости в инсулинотерапии в первые 6–12 мес после постановки диагноза. Среди больных с диагностированным первоначально СД2 частота встречаемости антител к антигенам β -клеток различна в зависимости от этнических особенностей и возраста начала заболевания. Среди аутоантител-позитивных пациентов 90% имеют аутоантитела к GAD, 18–24% – антитела к тирозинфосфатазе или к транспортеру цинка ZnT8 [33]. При этом большинство пациентов имеют только один вид антител – к GAD. Показана ассоциация полиморфизма гена фактора транскрипции TCF7L2 с LADA [34].

Наличие антител является прогностическим фактором развития инсулинопотребности. Несомненно, что сохранение функции β -клеток является важным при выборе тактики лечения, вместе с тем, некоторые исследования указывают на протективную роль ингибиторов дипептидилпептидазы-4 у данной категории больных [35].

В классификации СД 2019 г. данный тип СД выделен как самостоятельная, гибридная форма СД. Он подобен медленно развивающемуся СД1 у взрослых, но чаще имеет признаки метаболического синдрома, как правило, определяется только один вид аутоантител к GAD и функция β -клеток остается сохранной более длительный период времени. Термин «латентный аутоиммунный диабет взрослых» (LADA) заменен на медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет.

СД 2 типа со склонностью к кетозу

Ранее данный тип СД относили к идиопатическому СД1, однако это необычная форма неиммунного, склонного к развитию кетоза СД, впервые зарегистрированного у молодых афро-американцев в Флэтбуше, Нью-Йорк, США (отсюда его другое название – Flatbush-диабет) [36, 37]. Большинство больных – африканского или азиатского происхождения. Заболевание характеризуется циклическим течением: острое начало с выраженной гипергликемией и кетоацидозом, требующим назначения инсулина, сменяется периодом ремиссии, во время которой инсулин может быть отменен, компенсация углеводного обмена достигается за счет соблюдения диеты или приема сахароснижающих препаратов. Продолжительность ремиссии, как правило, не более 10 лет. Антитела к антигенам β -клеток отсутствуют. Данный подтип СД характерен для мужчин среднего возраста с избыточной массой тела или ожирением. У лиц с данной формой СД

может выявляться разная степень дефицита инсулина, Абсолютная потребность в заместительной инсулинотерапии у этих больных может появляться и исчезать. В странах с высоким уровнем дохода мужчины, страдающие ожирением, по-видимому, наиболее подвержены этой форме СД, но аналогичная картина наблюдалась у худых людей в группах населения с низким уровнем дохода. Склонный к кетозу СД2 наблюдается во всех популяциях, но реже всего встречается в популяциях европейского происхождения. Основной патогенез неясен. Никаких генетических маркеров или признаков аутоиммунитета выявлено не было [38].

Другие специфические типы СД

Новая классификация специфических типов СД представлена в таблице 3, однако этот список не является исчерпывающим.

Моногенные формы СД

Моногенные формы СД составляют не более 5% всех случаев СД, однако с расширением возможностей и доступности молекулярно-генетических исследований количество этих больных будет неуклонно увеличиваться. Идентификация моногенных типов СД позволяет не только определить правильную тактику лечения, но и прогнозировать характер течения заболевания и его осложнений, в ряде случаев объясняет наличие других компонентов синдрома, а также позволяет прогнозировать развитие подобных нарушений у ближайших родственников.

В ранее проведенных исследованиях было показано, что в детском и подростковом возрасте частота моногенных форм СД составляет 1,1–4,25% всех форм СД, а распространенность в популяции – 2,1–4,6 на 100 000 [39]. Среди американцев моложе 20 лет около 10% случаев СД при наличии остаточной секреции инсулина и отсутствии антител к различным антигенам поджелудочной железы на самом деле являются случаями моногенного СД [40].

В новой классификации при обозначении моногенных подтипов СД эксперты ВОЗ предлагают использовать символ гена, в котором подтверждена мутация, за которым следует клинический синдром. Например, в случае, если поставлен клинический диагноз перманентного неонатального диабета (PNDM) и подтверждено наличие мутации в гене *KCNJ11*, то данный ген следует указывать при написании диагноза – *KCNJ11* перманентный неонатальный диабет. В случае если клинически поставлен диагноз PNDM, но генетические мутации либо не изучались, либо не были обнаружены, то такой пациент относится к категории только PNDM (табл. 3)

СД, обусловленный моногенными дефектами нарушения функции β-клеток

Клинические проявления моногенных дефектов функции β-клеток включают диабет зрелого типа у молодых (MODY), постоянный (перманентный) неонатальный диабет (PNDM), транзиторный неонатальный диабет (TNDM), митохондриальный СД и генетические синдромы, при которых мутация в гене приводит к развитию не только СД, но и других нарушений.

В настоящее время известно 14 генов, приводящих к развитию различных типов MODY, при этом наиболее часто встречаются две формы – MODY2 и MODY3, обу-

словленные мутациями в генах глюкокиназы (*GCK*) и ядерного фактора гепатоцитов 1 альфа (*hepatocytenuclear factor1a - HNF1a*), соответственно (см. табл. 3). Семейный характер заболевания связан с аутосомно-доминантным типом наследования.

Форма *HNF1a* MODY(MODY3) характеризуется началом в раннем возрасте (4–18 лет), выраженной постпрандиальной гипергликемией, сниженным почечным порогом, в связи с чем глюкозурия может определяться при нормогликемии. Заболевание прогрессирует с возрастом с развитием микро- и макрососудистых осложнений. Отмечается выраженная чувствительность к производным сульфонилмочевины. Составляет около 30–50% всех случаев MODY.

GCK MODY (MODY2) связан с мутацией гена глюкокиназы, что приводит к дефекту молекулы глюкокиназы. Глюкокиназа – внутриклеточный фермент, активирующий процесс перехода глюкозы в глюкозо-6-фосфат, что, в свою очередь, стимулирует секрецию инсулина β-клетками. Мутация гена глюкокиназы характеризуется стабильной гипергликемией натощак (5,5–8,5 ммоль/л), при нормальном HbA_{1c} (5,5–5,7%). Заболевание имеет наследственный характер, причем нарушения углеводного обмена наблюдаются в каждом поколении. Незначительная гипергликемия наблюдается с рождения, но диагностируется, как правило, значительно позже, при случайном обследовании (при проведении профилактического обследования или по поводу сопутствующего заболевания, а также при скрининге во время беременности) [41]. Заболевание не прогрессирует, осложнения развиваются редко. Пациентам не требуется назначение инсулинотерапии или пероральных сахароснижающих препаратов – нормогликемию удается поддерживать с помощью диеты. Исключение составляют беременные с СД типа MODY2, когда инсулинотерапия предотвращает развитие макросомии плода в случае отсутствия у него аналогичной мутации [42].

Как было показано, СД, диагностированный в первые 6 месяцев жизни, в большинстве случаев не является типичным аутоиммунным СД, а относится к так называемому **неонатальному СД** [43]. **Неонатальный СД** встречается с частотой от 1/300 000 до 1/500 000 новорожденных. Антитела к антигенам β-клетки отсутствуют. Выделяют перманентную и транзиторную форму неонатального СД. Наиболее частой причиной транзиторного неонатального СД является нарушение импринтинга генов *ZAC/HYAMI* локуса *6q24*. Перманентный неонатальный СД часто связан с мутациями в генах, кодирующих *Kir6.2* и *SUR1* субъединицы АТФ-зависимых калиевых каналов. В этом случае эффективной является терапия производными сульфонилмочевины.

С перманентным неонатальным СД связано несколько клинических синдромов: IPEx-синдром, синдром Уолкотта–Роллисона, сочетание перманентного неонатального СД с гипоплазией и атрофией поджелудочной железы.

Наследуемый по материнской линии СД и глухота (MIDD) являются результатом мутации митохондриального гена в положении 3243 (mtDNA 3243 MIDD) [44]. У носителей данной мутации также могут наблюдаться миопатия, пигментная ретинопатия, кардиомиопатия и очаговый гломерулосклероз.

Таблица 3. Другие специфические типы сахарного диабета

Моногенные формы СД	
Моногенные нарушения функции β-клеток (мутация гена с последующим клиническим синдромом)	
GCK MODY	6q24TNDM
HNF1A MODY	ABCC8 MODY
HNF4A MODY	INS PNDM
HNF1B RCAD	WFS1 Wolfram syndrome
mtDNA 3243 MIDD	FOXP3 IPEX syndrome
KCNJ11 PNDM	EIF2AK3 Wolcott-Rallison syndrom
KCNJ11 DEND	
Моногенные дефекты действия инсулина (мутация гена с последующим клиническим синдромом)	
	Синдром Рабсона–Менденхолла
Инсулинорезистентность типа А	LMNA FPLD
Лепречаунизм	PPARG FPLD
	AGPAT2 CGL
	BSCL2 CGL
Заболевания экзокринной части поджелудочной железы	
Панкреатит	Гемохроматоз
Травма/панкреатэктомия	Фиброкалькулезная панкреатопатия
Опухоли	Другие
Муковисцидоз	
Эндокринопатии	
Акромегалия	Гипертиреоз
Синдром Кушинга	Соматостатинома
Глюкагонома	Альдостерома
Феохромоцитома	Другие
СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами	
Никотиновая кислота	Диазоксид
Глюкокортикоиды	Дилантин
Тиреоидные гормоны	Пентамидин
α -адреномиметики	Вакор
β -адреномиметики	α -Интерферон
Тиазиды	
Инфекции	
Врожденная краснуха	
Цитомегаловирус	
Другие	
Необычные формы иммунологически опосредованного СД	
Антитела к инсулину	
Антитела к рецепторам инсулина	Другие
«Stiff-man»-синдром (синдром «ригидного человека»)	
Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД	
Синдром Дауна	Порфирия
Атаксия Фридрейха	Синдром Прадера–Вилли
Хорея Гентингтона	Синдром Тернера
Синдром Клайнфельтера	Другие
Синдром Лоренса–Муна–Бидля	
Миотоническая дистрофия	
Другие клинические подгруппы	
Диабет, связанный с массивной гипертриглицеридемией	

Примечания: СД – сахарный диабет; MODY – maturity onset diabetes of the young – диабет зрелого типа у молодых; RCAD – renal cysts and diabetes – синдром, включающий врожденную патологию почек (кисты) и СД; MIDD – maternally inherited diabetes and deafness – наследственный СД и глухота; PNDM – permanent neonatal diabetes – перманентный неонатальный СД; TNDM – transient neonatal diabetes – транзиторный неонатальный СД; DEND – development delay epilepsy and neonatal diabetes – синдром, включающий перманентный неонатальный СД, эпилепсию, задержку психомоторного развития; FPLD – familial partial lipodysrtohy – семейная парциальная липодистрофия; CGL – congenital generalized lipodystrophy – наследственная генерализованная липодистрофия.

К мультисистемным моногенным синдромам, сопровождающимся выраженной дисфункцией β -клеток, относится синдром Вольфрама (WFS1 и WFS2): аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием инсулинзависимого СД, атрофией зрительного нерва, несхарным диабетом и невралжной глухотой.

Моногенные дефекты действия инсулина

Моногенные мутации, приводящие к нарушению действия инсулина, встречаются редко. У таких пациентов наблюдаются признаки ИР при отсутствии ожирения, включая гиперинсулинемию, черный акантоз, поликистоз яичников и вирилизацию [45]. При этом СД развивается только тогда, когда β -клетки не могут компенсировать ИР.

Лепречаунизм и синдром Рабсона–Менденхолла — два педиатрических синдрома, при которых имеют место мутации в гене рецептора инсулина с крайне выраженной ИР, дисморфизмом, тяжелой внутриутробной задержкой и ранней смертностью. Более легкие мутации вызывают синдром ИР типа А (наблюдается у молодых женщин со склонностью к гирсутизму и нарушению репродуктивной функции).

ИР является одним из проявлений синдромов генерализованной или парциальной липодистрофии [46]. Синдромы липодистрофии представляют собой гетерогенную группу наследственных или приобретенных редких заболеваний, характеризующихся полной (генерализованной) или частичной (парциальной) потерей подкожной жировой клетчатки. Наследственные липодистрофии (как генерализованные, так и парциальные), а также приобретенные генерализованные липодистрофии, как правило, сопровождаются различными метаболическими нарушениями: СД, дислипидемией и стеатогепатитом.

Семейная парциальная липодистрофия характеризуется липоатрофией конечностей в молодом взрослом возрасте, гиперлипидемией и инсулинорезистентным СД. Мутации в гене *LMNA*, кодирующем ядерный ламин А/С, являются наиболее частым генетическим нарушением при этом. Мутации в гене *PPARG* также приводят к частичной липодистрофии, которая обычно связана с тяжелой ИР, ранним началом СД и гипертонией.

СД вследствие заболеваний экзокринной части поджелудочной железы

Любой процесс, вызывающий диффузное поражение поджелудочной железы, может привести к СД. К таким процессам относятся панкреатит, травма, инфекция, панкреатэктомия и аденокарцинома поджелудочной железы. За исключением аденокарциномы поджелудочной железы, поражение должно быть распространенным, чтобы вызвать СД. СД вследствие заболеваний поджелудочной железы (частота 2,59 на 100 000 человеко-лет) встречается чаще, чем СД1 (частота 1,64 на 100 000 человеко-лет), однако часто ошибочно врачи классифицируют его как СД2. Доля больных с СД, которым требуется назначение инсулина через 5 лет от постановки диагноза, составила 4,1% для СД2, 20,9% для СД после острого панкреатита и 45,8% для СД после хронического заболевания поджелудочной железы [47].

Необычные формы иммунологически опосредованного СД

Некоторые формы СД, связанные с определенными иммунологическими заболеваниями, имеют патогене-

з или этиологию, отличную от СД1. В эту категорию относится синдром «ригидного человека» («stiff-man-syndrom») — аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, характеризующееся ригидностью аксиальных мышц с болезненным их спазмом. У больных обычно имеются высокие титры аутоантител к GAD, и примерно у одной трети из них развивается СД.

Антитела к инсулиновому рецептору могут вызывать СД, связываясь с инсулиновым рецептором и блокируя вследствие этого связывание самого инсулина с его рецептором в органах-мишенях. Однако в некоторых случаях эти антитела могут действовать, как агонисты инсулина после связывания с рецептором, и поэтому вызывать гипогликемию [48]. Антитела к рецепторам инсулина иногда выявляются у больных системной красной волчанкой и другими аутоиммунными заболеваниями [49]. Как и в других случаях выраженной ИР, больные с антителами к инсулиновым рецепторам часто имеют черный акантоз. В прошлом этот синдром назывался инсулинорезистентностью типа Б.

Неклассифицированный СД

Эта категория впервые появилась в классификации 2019 г. Диагноз «неклассифицированный СД» может использоваться временно, в момент дебюта заболевания, когда на основании клинической картины действительно трудно определить тип СД и необходимы дополнительные исследования или наблюдения (определение уровня С-пептида в момент дебюта заболевания или в динамике, исследование антител, молекулярно-генетическое исследование). Эксперты подчеркивают, что это временная категория, и в дальнейшем тип СД должен быть определен.

Гипергликемия, впервые диагностированная во время беременности

В 2013 г. ВОЗ обновила свои рекомендации в отношении классификации гипергликемии, впервые возникшей во время беременности [50]. В соответствии с этими рекомендациями в случае развития гипергликемии на любом сроке беременности необходимо классифицировать данное состояние как СД во время беременности или как гестационный СД (ГСД). Критерии СД во время беременности соответствуют критериям СД у небеременных лиц. Гестационный СД характеризуется гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного СД» (общепринятым критериям СД для небеременных лиц).

Пациентки, перенесшие ГСД, составляют группу риска развития ГСД при последующих беременностях, имеют повышенный риск развития СД и должны находиться под наблюдением эндокринолога. Через 6 нед и более после окончания беременности женщина должна быть реклассифицирована и отнесена к одной из следующих категорий: 1) СД; 2) нарушенная гликемия натощак; 3) нарушенная толерантность к глюкозе; 4) нормогликемия. В большинстве случаев ГСД регуляция глюкозы возвращается к норме после родоразрешения. ГСД наблюдается почти у 7% беременных (от 1 до 14% в разных популяциях), что составляет более 200 000 случаев ежегодно.

Таким образом, новая классификация СД, предложенная ВОЗ в 2019 г., в большей степени ориентирована на практического врача, сталкивающегося с проблемой

определения типа СД в дебюте заболевания и призвана помочь с выбором тактики лечения (в частности, следует ли начинать лечение инсулином или нет) именно в момент дебюта заболевания. Данная классификация является своего родом руководством по определению клинических подтипов СД и указывает, что проведение дополнительных исследований (молекулярно-генетических, иммунологических, оценки эндогенной секреции инсулина) значительно улучшает диагностику различных типов СД и позволяет проводить персонализированную терапию. Выделение «гибридных форм» СД, по всей видимости, связано с тем, что лечение этих типов СД имеет свои особенности, отличные от СД1 и СД2, что, несомненно, связано с особенностями патогенеза заболеваний.

Новая классификация ВОЗ опубликована относительно недавно, и пока далеко не все страны и профессиональные сообщества приняли данную классификацию. Так, Американская диабетическая ассоциация в стандартах 2020 г. оставила классификацию СД прежней [51]. В российских клинических рекомендациях классификация СД пока не изменена, планируется дальнейшее обсуждение [52].

В будущем появление новых знаний об этиопатогенетических механизмах, приводящих к развитию стойкой гипергликемии, несомненно, приведет к пересмотру классификации СД. Понимание, являются ли предложенные гибридные формы самостоятельными типами СД, также требует дальнейшего изучения. Вместе с тем очевидно, что дальнейшие исследования должны относиться к изучению механизмов повреждения и снижения функции β -клеток. Возможно, будущие системы классификации и, как следствие, персонализированное

лечение, будут сосредоточены на различных механизмах, путях повреждения β -клеток. Уже сейчас результаты многочисленных исследований и наблюдений позволили ученым высказать предложения о возможной классификации СД, сосредоточенной на β -клетке [53]. Сторонники этой модели отмечают, что фактически все формы СД имеют аномальную функцию β -клеток поджелудочной железы и что индивидуально или вместе одиннадцать различных путей способствуют стрессу, дисфункции или потере β -клеток. Однако необходимые тесты для идентификации механизмов повреждения β -клеток либо не стандартизированы, либо не всегда доступны, например, определение С-пептида, β -клеточных специфических аутоантител, маркеров воспаления, показателей ИР. Необходим поиск новых биомаркеров и инструментов визуализации для оценки массы и функции β -клеток, а также для мониторинга прогрессирования заболевания и реакции на терапевтические вмешательства [54].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Кононенко И.В. – поиск литературы, написание рукописи, подготовка рукописи к публикации. Смирнова О.М. – формирование структуры обзора, поиск литературы, написание рукописи. Майоров А.Ю. – поиск и анализ литературы. Шестакова М.В. – формулировка основной идеи обзора, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Diabetes mellitus. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1965;310:1–44.
2. WHO/NCD/NCS/99.2. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.* Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance Geneva; 1999. 65 p.
3. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>
4. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, et al. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):122–129. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30362-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30362-5)
5. Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, et al. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? *Diabetologia.* 2013;56(7):1462–1470. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2904-2>
6. Дедов И.И. *Сахарный диабет: многообразие клинических форм* / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 218 с. [Dedov II. *Sakharnyy diabet: mnogoobraziye klinicheskikh form*. Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2016. 218 p. (In Russ.)]
7. Shields BM, Peters JL, Cooper C, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open.* 2015;5(11):e009088. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009088>.
8. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // *Терапевтический архив.* — 2019. — Т. 91. — №10. — С. 4–13. [Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Therapeutic archive.* 2019;91(10):4–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000364>
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №5-2. — С. 4–61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of diabetes register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus.* 2019;22(S2-2):4–61. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
10. Дедов И.И. *Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы* / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 502 с. [Dedov II. *Sakharnyy diabet tipa 1: realii i perspektivy*. Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2016. 502 p. (In Russ.)]
11. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes.* 2018;19(Suppl. 27):7–19. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>
12. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. EURODIAB study group incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–2020: a multicentre prospective registration study. *Lancet.* 2009;373(9680):2027–2033. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60568-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60568-7)
13. National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States. Centers for Disease Control and Prevention; 2014. Available from: <https://templatelab.com/files/national-diabetes-report-2014.pdf>
14. Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(1):36–45. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0351>

15. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y; Osaka IDDM Study Group. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med.* 2000;342(5):301–307. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420501>
16. Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: new diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2012;3(6):536–539. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12024>
17. Cho YM, Kim JT, Ko KS, et al. Fulminant type 1 diabetes in Korea: high prevalence among patients with adult onset type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50(11):2276–2277. doi: [10.1007/s00125-007-0812-z](https://doi.org/10.1007/s00125-007-0812-z)
18. Luo S, Zhang Z, Li X, et al. Fulminant type 1 diabetes: a collaborative clinical cases investigation in China. *Acta Diabetol.* 2013;50(1):53–59. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0362-1>
19. Zhu B, Wu J. Fulminant Type 1 diabetes mellitus caused by drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a case report and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:474. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00474>
20. Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(1):36–45. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0351>
21. IDF Diabetes Atlas. 9th Edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/>
22. Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann NY Acad Sci.* 2013;1281(1):64–91. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.12098>
23. Narayan KM. Type 2 diabetes: why we are winning the battle but losing the war. 2015 Kelly West Award Lecture. *Diabetes Care.* 2016;39(5):653–663. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0205>
24. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Understanding the high prevalence of diabetes in U.S. south Asians compared with four racial/ethnic groups: the MASALA and MESA studies. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1621–1628. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2656>
25. Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Сахарный диабет 2 типа: легко ли поставить диагноз и как выбрать лечение // *Доктор.Ру.* — 2017. — №13-14. — С. 44–51. [Shestakova MV, Sukhareva OYu. Sakharnyy diabet 2 tipa: legko li postavit' diagnostiku i kak vybrat' lecheniye. *Doktor.Ru.* 2017;(13-14):44–51. (In Russ.)]
26. Дедов И.И., и др.; ФГБУ «Эндокринологический науч. центр» МЗ РФ, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ. *Сахарный диабет тина 2. От теории к практике /* Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 571 с. [Dedov II, et al.; FGBU «Endokrinologicheskii nauch. tsentr» MZ RF, GBOU VPO «Pervyy MGMO im. I.M. Sechenova» MZ RF. *Sakharnyy diabet tipa 2. Ot teorii k praktike.* Ed by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow. Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2016. 571 p. (In Russ.)]
27. TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2247–2256. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa11109333>
28. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med.* 1994;11(3):299–303. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1994.tb00275.x>
29. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Клинические, иммунологические и генетические особенности медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета // *Сахарный диабет.* — 2003. — №2. — С. 42–48. [Kononenko IV, Smirnova OM. Klinicheskiye, immunologicheskiye i geneticheskiye osobennosti medlenno progressiruyushchego autoimmunnogo diabeta. *Diabetes mellitus.* 2003;(2):42–48. (In Russ.)]
30. Nishimura A, Matsumura K, Kikuno S, et al. Slowly progressive type 1 diabetes mellitus: current knowledge and future perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:2461–2477. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S191007>
31. Reinehr T, Schober E, Wiegand S; DPV-Wiss Study Group. β -cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child.* 2006;91(6):473–477. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2005.088229>
32. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, et al.; TODAY Study Group. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1970–1975. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0373>
33. Sorgjerd EP, Skorpen F, Kvaloy K, et al. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: the HUNT study, Norway. *Diabetologia.* 2012;55(5):1310–1851. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2463-y>
34. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008;57(5):1433–1437. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0299>
35. Awata T, Shimada A, Maruyama T, et al. Possible long-term efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for Slowly Progressive Type 1 Diabetes (SPIDDM) in the stage of non-insulindependency: an open-label randomized controlled pilot trial (SPAN-S). *Diabetes Ther.* 2017;8(5):1123–1134. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0299-7>
36. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of Sub-Saharan African origin. Clinical pathophysiology and natural history of β -cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes.* 2004;53(3):645–653. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.645>
37. Sobngwi E, Gautier JF. Adult-onset idiopathic Type I or ketosis-prone type II diabetes: evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia.* 2002;45(2):283–285. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-001-0739-8>
38. Молитвослова Н.А., Т.В. Никонова Т.В. Сахарный диабет 2 типа, склонный к кетозу // *Сахарный диабет.* — 2009. — №3. — С. 65–69. [Molivoslova NA, Nikonova TV. Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus (review of the literature). *Diabetes mellitus.* 2009;(3):65–69. (In Russ.)]
39. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России // *Проблемы эндокринологии.* — 2015. — Т. 61. — №5. — С. 14–25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zilberman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problemy endokrinologii.* 2015;61(5):14–25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561514-25>
40. Pihoker C, Gilliam MK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: Results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4055–4062. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>
41. Кононенко И.В., Глибка А.А., Зубкова Н.А., и др. Трудности диагностики сахарного диабета типа MODY2 у взрослых // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №4. — С. 384–391. [Kononenko IV, Glibka AA, Zubkova NA, et al. MODY2 diagnostic issues in adults. *Diabetes mellitus.* 2019;22(4):384–391. (In Russ.)] doi: [10.14341/DM10063](https://doi.org/10.14341/DM10063)
42. Dickens LT, Naylor RN. Clinical management of women with monogenic diabetes during pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2018;18(3):12. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0982-8>
43. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета // *Сахарный диабет.* — 2009. — №3. — С. 10–15. [Kuraeva TL, Emelyanov AO. Clinical and genetic heterogeneity of neonatal diabetes mellitus (review of the literature). *Diabetes mellitus.* 2009;(3):10–15. (In Russ.)]
44. Maassen JA, Kadowaki T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia.* 1996;39(4):375–382. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00400668>
45. Challis BG, Semple RK. Genetic disorders of insulin action: far more than diabetes. *Curr Obes Rep.* 2013;2(4):293–300. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-013-0075-6>
46. Соркина Е.Л., Калашникова М.Ф., Мельниченко Г.А., Тюльпаков А.Н. Семейная парциальная липодистрофия (синдром Dunnigan) вследствие мутации в гене LMNA: первое описание клинического случая в России // *Терапевтический архив.* — 2015. — Т. 87. — №3. — С. 83–87. [Sorkina EL, Kalashnikova MF, Melnichenko GA, Tyulpakov AN. Familial partial lipodystrophy (dunnigan syndrome) due to lmna gene mutation: the first description of its clinical case in Russia. *Therapeutic archive.* 2015;87(3):83–87. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201587383-87>
47. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (Type 3c): a retrospective cohort study. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1486–1493. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0542>

48. Hirata Y, Ishizu H. Elevated insulin-binding capacity of serum proteins in a case with spontaneous hypoglycemia and mild diabetes not treated with insulin. *Tohoku J Exp Med.* 1972;107(3):277–286. doi: <https://doi.org/10.1620/tjem.107.277>
49. Rosenstein ED, Advani S, Reitz RE, Kramer N. The prevalence of insulin receptor antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and related conditions. *J Clin Rheumatol.* 2001;7(6):371–373. doi: <https://doi.org/10.1097/00124743-200112000-00004>
50. *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy.* World Health Organization Guideline; 2013. Available from: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/diagnostic-criteria-and-classification-of-hyperglycaemia-first-detected-in-pregnancy/#section-society>
51. Standards of Medical Care in Diabetes 2020. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2020;43(1):1–224 [Internet]. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2019/12/20/43.Supplement_1.DC1/Standards_of_Care_2020.pdf
52. <http://cr.rosminzdrav.ru> [Internet] List of clinical guidelines [cited 2020 April 20]. Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/clin_recomend.htm
53. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care.* 2016;39(2):179–186. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>
54. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes.* 2017;66(2):241–255. doi: <https://doi.org/10.2337/db16-0806>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кононенко Ирина Владимировна**, к.м.н., в.н.с. [Irina V. Kononenko, MD, PhD, leading research associate]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; eLibrary SPIN 6528-7986; e-mail: shakhtarina@bk.ru

Смирнова Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, гл.н.с. [Olga M. Smirnova, MD, PhD, Professor, chief research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3885-8988>; eLibrary SPIN: 9742-8875 e-mail: dr_smr@mail.ru

Майоров Александр Юрьевич, д.м.н. [Alexander Y. Mayorov, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>; eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. Всемирная Организация Здравоохранения 2019 г. Что нового? // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 329–339. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12405>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kononenko IV, Smirnova OM, Mayorov AY, Shestakova MV. Classification of diabetes. World Health Organization 2019. What's new? *Diabetes Mellitus.* 2020;23(4):329–339. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12405>