

УДК 616.4-575.224.22-053.22

Р.Б. БАЗАРБЕКОВА, А.А. НУРБЕКОВА, А.К. ДОСАНОВА, Т.У. ЭРМАХАНОВА, О.Ы. ОНЛАСЫНОВА, А.С. СОКОВА, Р.К. КАЗИЕВА, А. НУРДАНБЕК*Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Республика Казахстан***НЕОНАТАЛЬНЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ***Базарбекова Р.Б.*

Неонатальный сахарный диабет - редкое генетически обусловленное заболевание, проявляющееся в первые шесть месяцев жизни ребенка. Заболевание может быть вызвано нарушениями в генах: 1. Контролирующих закладку и развитие поджелудочной железы, 2. Контролирующих синтез проинсулина, 3. Отвечающих за функциональное состояние АТФ-зависимых К-каналов. Особенность данной патологии заключается в том, что при наиболее часто встречающейся мутации Kir6.2 эффективным гипогликемизирующим средством является препарат глибенкламид.

Ключевые слова: неонатальный диабет, моногенный диабет, глибенкламид.

Сахарный диабет (СД), возникающий в детском возрасте, ранее было принято относить к СД 1 типа, но достижения молекулярной генетики и расширение диагностических возможностей позволили обнаружить так называемый моногенный СД.

Одним из вариантов моногенного СД у детей является неонатальный сахарный диабет (НСД) - редкое заболевание, проявляющееся в первые 6 месяцев жизни [1]. Распространенность НСД среди живорожденных составляет от 1:200000 до 1:500000 [2-5]. Первое сообщение о диабете, дебютировавшем в раннем возрасте, принадлежит доктору JF Kittell, описавшему данное состояние у своего новорожденного сына [6].

Этиология

Генетическая природа НСД достаточно вариабельна. Заболевание может быть вызвано нарушениями в генах: 1. Контролирующих закладку и развитие поджелудочной железы (IPF1, GLIS3, RTF1A), 2. Контролирующих синтез проинсулина (INS, EIF2AK3, FOXP3), 3. Отвечающих за функциональное состояние АТФ-зависимых К-каналов (KCNJ11, ABCC8, GCK). [7, 8].

Выделяют транзиторный (ТНСД) и перманентный (ПНСД) НСД (рис. 1). Наиболее частыми причинами ТНСД являются мутации генов ZAC, HYMAI, HNF1B, EIF2AK3; ПНСД - KCNJ11, ABCC8, INS, GCK, FOXP3, RTF1A. [9]. Часть генов экспрессируется только в бета-клетках, что определяет клинику изолированного НСД. Другие же способны иметь экспрессию в разных тканях, что клинически проявляется полисиндромными вариантами. Часть вариантов НСД сопровождается нарушением эмбриогенеза поджелудочной железы с тотальной панкреатической недостаточностью [2-5, 10].

Наиболее частыми причинами НСД являются мутации

генов К-АТФ-зависимых каналов - KCNJ11, ABCC8, субстратами которых являются протеины Kir6.2 и SUR1. При активирующей мутации генов KCNJ11 или ABCC8 нарушается закрытие К-каналов, что снижает секрецию инсулина в β -клетке (рис. 2) [11, 12, 13].

В 20% мутации Kir6.2 отмечают и внепанкреатические симптомы - отставание в моторном и речевом развитии, мышечные контрактуры, эпилепсия, симптомы дизморфоza. Эти обнаружения позволили ученым говорить о синдроме DEND - Development delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes (задержка развития, эпилепсия, НСД) [10, 14, 15].

Другие варианты НСД являются более редкими. Есть данные о мутации генов INS и GCK [5]. Мутации гена INS проявляются нарушением синтеза инсулина и активацией процессов апоптоза В-клеток [16].

В результате мутации гена FOXP3 и аутоиммунных процессов (у части пациентов обнаруживаются антитела к глутаматдекарбоксилазе) развивается ИРЕК-синдром, включающий иммунную дисрегуляцию, полиэндокринопатию, энтеропатию [17]. Кроме НСД, у пациентов наблюдаются: колит и тяжелая хронической диарея с атрофией реснитчатого эпителия, аутоиммунного тиреоидита с гипотиреозом, экзема, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, частые инфекции. Большинство детей с данным синдромом умирает на первом году жизни от тяжелого сепсиса.

При мутации гена RTF1A НСД может сочетаться с серьезными неврологическими нарушениями, включая гипоплазию мозжечка [18].

Аномальный импринтинг локуса 6q24 вовлекает гены ZAC и HYMAI. При данной мутации диабет имеет свои классические проявления, манифестирует в первую неделю жизни и спонтанно исчезает к 12-й неделе, иногда сочетается с макроглоссией [11].

Контакты: Базарбекова Римма Базарбековна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии КазМУНО, г. Алматы, Казахстан. Тел.: + 7 777 210 88 22, e-mail: avek@bk.ru

Contacts: Rimma Bazarbekovna Bazarbekova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty c. Ph.: + 7 777 210 88 22, e-mail: avek@bk.ru

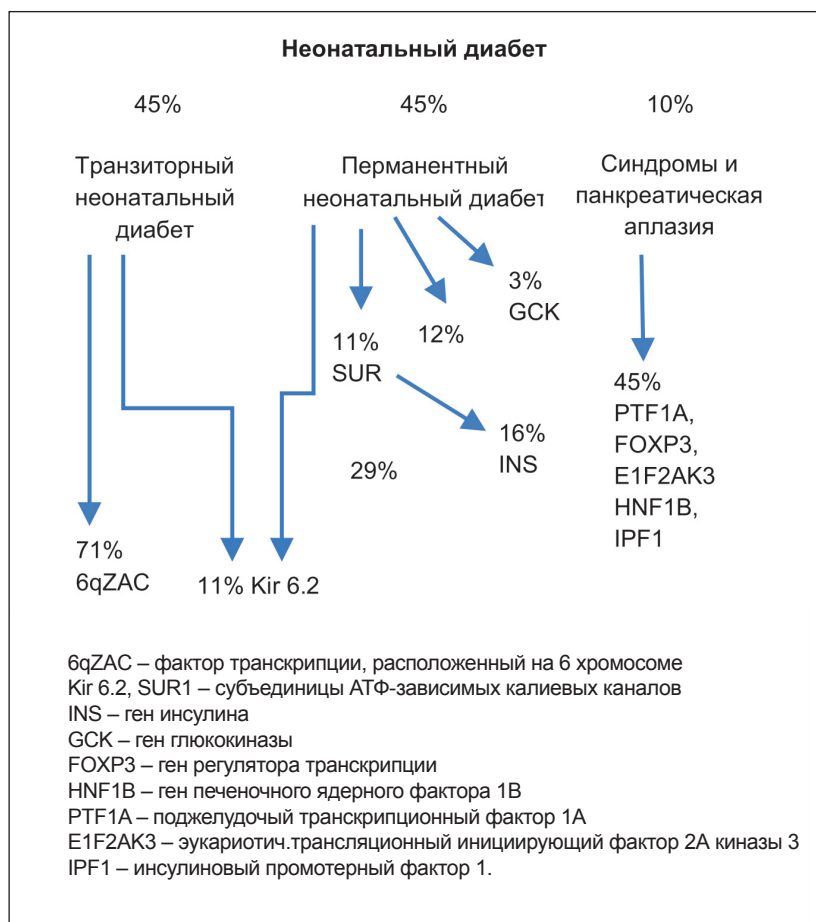


Рисунок 1 - Формы НСД [11]

Мутация в гене HNF1B (ядерный фактор гепатоцитов 1В) вызывает гипергликемию в сочетании с почечной патологией, нарушениями строения половых органов, включая вагинальную аплазию и аплазию мюллеровых протоков. Ген также экспрессируется в почках, легких, мочеполовых путях, тимусе [11].

Клиника

Важными признаками НСД являются задержка внутриутробного развития (ЗВУР) и низкий вес при рождении [2, 3, 4]. Характерны макроглоссия, симптомы дизгенеза, отставание в психоречевом развитии, нарушение пищеварения. Основные клинические проявления являются типичными для диабета и отражают биохимические и патофизиологические процессы, инициируемые гипергликемией: дегидратация, снижение массы тела, полиурия, слабость, снижение аппетита, кетоацидоз. Однако возможно выявление гипергликемии [4, 7].

Некоторые авторы говорят о более мягкой манифестации и течении ТНСД [4, 12, 19, 20, 21]. ТНСД обычно завер-

шается через 8–12 недель, но имеет высокую (до 50%) вероятность рецидивов. Последние возникают обычно в возрасте старше 12 лет, причины остаются неясными. Некоторые авторы расценивают ТНСД как возможный предиктор СД 2 типа у подростков и молодых взрослых [4]. В тех случаях, когда гипергликемия сохраняется длительно, диабет определяется как перманентный, протекающий на протяжении всей жизни [19].

Диагностика

Для постановки точного диагноза необходимо комплексное обследование с включением генетических методов.

НСД нужно подозревать у детей с явной манифестацией диабета в первые 6 месяцев жизни, а также при случайно выявленной гипергликемии, сочетающейся с ЗВУР и различной патологией нервной системы.

Для исключения гипо- и аплазии поджелудочной железы необходима визуализация железы (методом УЗИ, при необходимости - КТ, МРТ), исследование её экзокринной функции. Такой ребенок в обязательном порядке должен быть осмотрен неврологом и офтальмологом. Необходим мониторинг гликемического профиля, гликированного гемоглобина.

Лечение

Лечение НСД в большинстве случаев

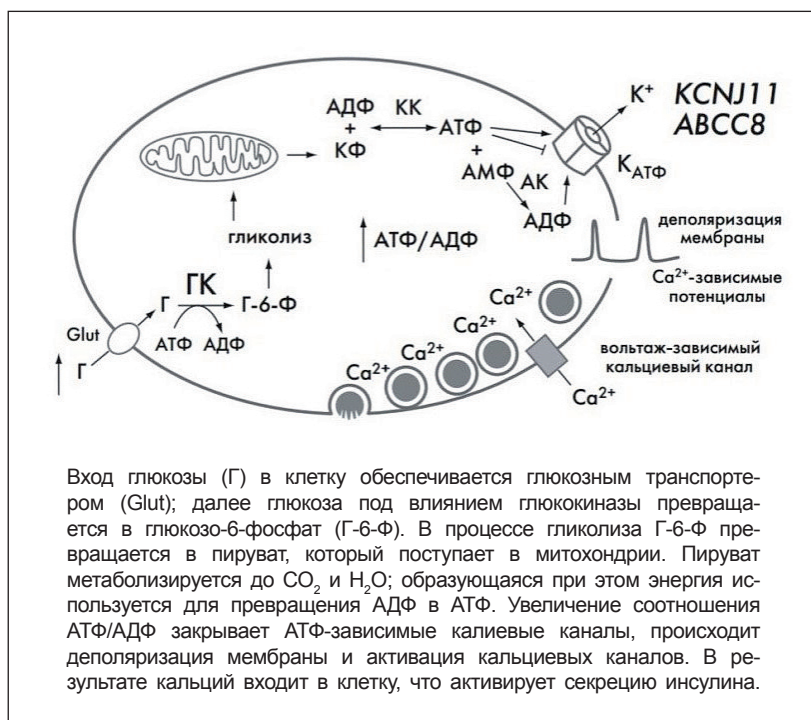


Рисунок 2 - Роль глюкокиназы и АТФ-зависимых калиевых каналов в β-клетке [11]

закljučается в проведении базис-болюсной терапии инсулином [2-5, 7, 19, 22-25]. Но в некоторых исследованиях установлена эффективность терапии НСД препаратами сульфонилмочевины (СМ) в дозах, превышающих рекомендуемые для лечения СД 2 у взрослых (0,1 – 2,0 мг/кг) [7]. В частности препараты СМ эффективны при мутации гена KCNJ11 [26-34]. Есть наблюдения стойкой компенсации более 1 года у части больных в возрасте от 3 месяцев до 36 лет даже после отмены СМ [26, 35-38]. Описан случай лечения препаратами СМ 37-летней пациентки с НСД в период беременности. Пациентка родила здорового ребенка массой 3010 г, развитие которого в течение первого года жизни соответствовало физиологическому. Авторами сделано заключение о возможности назначения СМ, начиная со 2-го триместра беременности [39]. Однако есть сообщения об отдельных мутациях KCNJ11, при которых терапия препаратами СМ неэффективна. Описан ребенок 4 лет с НСД и DEND-синдромом с подтвержденной мутацией C166Y гена KCNJ11, резистентного к терапии СМ [40]. В 2011 г. было опубликовано наблюдение о разной чувствительности к терапии СМ у матери и ее дочери, больных НСД с разными подтипами мутаций KCNJ11 [41].

Собственные наблюдения

Мы наблюдали три клинических случая НСД. Возраст в момент манифестации заболевания составлял 1,5, 3 и 6 месяцев.

Во всех трех случаях заболевание началось с появления вялости, беспокойства, снижения аппетита, жидкого стула, тошноты, рвоты. В первом случае манифестация НСД была на фоне ОРВИ, состояние второго ребенка ухудшилось на фоне полного благополучия, в третьем же случае родители связывали начало болезни с введением прикорма. Все дети на момент поступления были на грудном вскармливании. Госпитализация в профильное отделение во всех случаях произошла на 3-и сутки от момента заболевания.

Из анамнеза жизни известно, что беременность в 2 случаях из 3-х протекала на фоне отеков и ОРВИ, при этом в одном из случаев была также угроза прерывания беременности в 1 триместре. Дети родились в срок 39-40 недель физиологичным путем. Вес при рождении составлял 3000-3800 г, рост 53-54 см. Из роддома были выписаны на 3-и сутки, прививки были получены по календарному плану. В двух из трех случаев наследственность была отягощена по СД 2 типа. У одного ребенка постановке диагноза предшествовало появление глюкозурии. Состояние всех детей при поступлении в клинику было тяжелым. Гликемия при поступлении составляла у 1-го ребенка 32,4 ммоль/л, у 2-го - 24,6 ммоль/л и у 3-го - 16,7 ммоль/л. pH крови у детей колебался в пределах 7,3-7,395. Кетонурия отмечалась только у одного ребенка в пределах 3+.

Генетическое исследование удалось произвести только у двух детей. У одного ребенка обнаружен ген: KCNJ11, Location: Exon 1, DNA Description: c.158G>A, Protein Description: p.Gly53Asp (p.G53D), Consequence: Missense; у другого - KCNJ11, Location: Exon 1, DNA Description: c.602G>A, Protein Description: p.Arg 201His (p.201H), Consequence: Missense.

С момента поступления им была начата инсулинотерапия путем непрерывной инфузии из расчета 0,05 – 0,1 ЕД/

кг/час. Далее дети были переведены на базис-болюсную инсулинотерапию, которая оказалась недостаточно эффективной. В связи с этим всем детям был назначен препарат СМ - манинил. Дозы последнего подбирались путем титрации и к моменту выписки детей они составляли от 1,2 мг до 3,5 мг в сутки. Среднесуточная гликемия при выписке составляла соответственно 14, 14,3 и 11,9 ммоль/л. Дети были выписаны под наблюдение детского эндокринолога с рекомендациями о необходимости дальнейшей коррективных доз.

Выводы

Во всех случаях развития СД у детей младше 6 месяцев следует диагностировать НСД.

Дети с НСД нуждаются в проведении молекулярно-генетического исследования.

Для большинства детей с НСД эффективным гипогликемизирующим препаратом является препарат глибенкламида.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007 // Pediatric Diabetes. – 2006. – No. 7. – P. 352-360
- 2 Hattersley A.T., Shield J., Njolstad P. et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium // Pediatric Diabetes. – 2009. – Vol. 10. – No. 12. – P. 33-42
- 3 Aguilar-Bryan L., Bryan J. Neonatal diabetes // Endocrin Reviews. – 2008. – Vol. 29. – No. 3. – P. 265-291
- 4 Polak M. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. <http://OJRD.com/content/2/1/12>
- 5 Russo L., Iafusco D., Brescianini S. et al. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54. – No. 7. – P. 1693-1701
- 6 Schwartzman J. et al. Diabetes mellitus in infants under one year of age; report of a case and review of the literature // Am. J. Dis. Child. – 1947. – Vol. 74. – P. 587-606
- 7 Базарбекова Р.Б. Руководство по эндокринологии детского и подросткового возраста. – 2014. – С. 42-44
- 8 Rachel E.J. Besser, Sarah E. Flanagan, Deborah G.J. Mackay, I.K. Temple, Maggie H. Shepherd, Beverley M. Shields, Sian Ellard, Andrew T. Hattersley «Prematurity and Genetic Testing for Neonatal Diabetes» // Pediatrics. – 2016. – Vol. 138. – Iss. 3
- 9 Metz C. et al. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases // J. Pediatr. – 2002. – Vol. 141. – P. 483-489

10 Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М., 2007. – С. 135-156

11 Сенаторова А.С., Караченцев Ю.И., Кравчун Н.А., Казаков А.В., Рига Е.А., Макеева Н.И., Чайченко Т.В. Неонатальный диабет и диабет первых 6 месяцев. <http://medstrana.com/articles/2217/>

12 Flanagan S.E. et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺ channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1930–1937

13 Vaxillaire M. et al. New ABCC8 mutations in relapsing neonatal diabetes and clinical features // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1737–1741

14 de Wet H. et al. A mutation (R826W) in nucleotide-binding domain 1 of ABCC8 reduces ATPase activity and causes transient neonatal diabetes // *EMBO Rep*. – 2008. – No. 9. – P. 648–654

15 Shimomura K. et al. A novel mutation causing DEND syndrome: a treatable channelopathy of pancreas and brain // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 1342–1349

16 Vaxillaire M. et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 2719–2722

17 Никитина И.Л., Костарева А.А., Платонов В.В., Скороход Ю.Л. Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, 2012

18 Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation // *J. Biol. Chem*. – 2001. – Vol. 276. – P. 37672–37679

19 Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета // Сахарный диабет у детей и подростков. – 2009. – №3. – С. 1-6

20 Clarke W.I., Stoffers D.A., Ferrer O. Early onset type 2 diabetes mellitus (MODY-4) linked to IPF1 // *Nat. Genet*. – 1997. – No. 17. – P. 138–139

21 Njolstad P.R., Molven A., Sovik O. Diabetes in Childhood and Adolescence / Ed. F. Chiarelli, K. Dahl-Jorgensen, Kiess W. // Karger. – 2005. – P. 86–93

22 Polak M., Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus // *Fetal&Neonatal*. – 2004. – Vol. 9. – No.1. – P. 59–65

23 Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М., 2014. – С. 82–85

24 Sang Y., Ni G., Gu Y., Liu M. AV59M KCNJ11 gene mutation leading to intermediate DEND syndrome in a Chinese child // *J. Pediatr Endocrinol Metab*. – 2011. – Vol. 24, №9. – P. 763–766

25 Babenko A.P., Polak M., Cave H. et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus // *New. Engl. J. Medicine*. – 2006. – Vol. 355. – No. 5. – P. 456–466

26 Hattersley A.T., Ashcroft F.M. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights and new therapy // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – No. 9. – P. 2503–2513

27 Sagen J.V., Raeder H., Hathout E. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient

characteristics and initial response to sulfonylurea therapy // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – No. 10. – P. 2713–2718

28 Xiao X., Wang T., Li W. et al. Transfer from insulin to sulfonylurea treatment in a chinese patient with permanent neonatal diabetes mellitus due to a KCNJ11 R201H mutation // *Metab. Res*. – 2009. – Vol. 41. – No. 7. – P. 580–582

29 Ting W.H., Huang C.Y., Lo F.S. et al. Improved diabetic control during oral sulfonylurea treatment in two children with permanent neonatal diabetes mellitus // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. – 2009. – Vol. 22. – No. 7. – P. 661–667

30 Al-Mahdi M., Al Mutair A., Al Balwi M., Hussain K. Successful transfer from insulin to oral sulfonylurea in a 3-year-old girl with a mutation in the KCNJ11 gene // *Ann. Saudi. Med*. – 2010. – Vol. 30. – No. 2. – P. 162–164

31 Pearson E. et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations // *N. Engl. J. Med*. – 2006. – Vol. 355. – P. 467–477

32 Paskova M., Stanik J. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2007. – Vol. 92. – P. 1276–1282

33 Wambach J.A. et al. Successful sulfonylurea treatment of an insulin-naive neonate with diabetes mellitus due to a KCNJ11 mutation // *Pediatr. Diabetes*. – 2009. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00557

34 Landau Z. et al. Sulfonylurea-responsive diabetes in childhood // *J. Pediatr*. – 2007. – Vol. 150. – P. 553–555

35 Нурбекова А.А., Жапарханова З.С. Алгоритм перевода пациентов с неонатальным сахарным диабетом с инсулинотерапии на лечение препаратами сульфонилмочевины / Методические рекомендации. – Алматы, 2015

36 Codner E., Flanagan S., Ellard S. et al. High-Dose Glibenclamide Can Replace Insulin Therapy Despite Transitory Diarrhea in Early-Onset Diabetes Caused by a Novel R201L Kir6.2 Mutation // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – No. 3. – P. 758–759

37 Zung A., Glaser B., Nimri R., Zadik Z. Glibenclamide Treatment in Permanent Neonatal Diabetes Mellitus due to, an Activating Mutation in Kir6.2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2004. – Vol. 89. – No. 11. – P. 5504–5507

38 Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations // *New Engl. J. Medicine*. – 2006. – Vol. 355. – No. 5. – P. 467–477

39 Rubio-Cabezas O., Klupa T., Malecki M.T. Permanent neonatal diabetes mellitus--the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants // *Eur. J. Clin. Invest*. – 2011. – Vol. 41. – No. 3. – P. 323–333

40 Klupa T., Kozek E., Nowak N. et al. The first case report of sulfonylurea use in a woman with permanent neonatal diabetes mellitus due to KCNJ11 mutation during a high-risk pregnancy // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 95. – No. 8. – P. 3599–3604

41 Della Manna T., Battistini C., Radonsky V. et al. Glibenclamide unresponsiveness in a Brazilian child with permanent neonatal diabetes mellitus and DEND syndrome due to a C166Y mutation in KCNJ11 (Kir6.2) gene // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. – 2008. – Vol. 52. – No. 8. – P. 1350–1355

42 Russo C., Salina A., Aloï C. et al. Mother and daughter carrying the same KCNJ11 mutation but with a different response to switching from insulin to sulfonylurea // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 94. – No. 2. – P. 50–52

REFERENCES

- 1 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. *Pediatric Diabetes*. 2006;7:352–60
- 2 Hattersley AT, Shield J, Njolstad P, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium. *Pediatric Diabetes*. 2009;10(12):33–42
- 3 Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes. *Endocrin Reviews*. 2008;29(3):265–91
- 4 Polak M. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. Available from: <http://OJRD.com/content/2/1/12>
- 5 Russo L, Iafusco D, Brescianini S, et al. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia*. 2011;54(7):1693–701
- 6 Schwartzman J, et al. Diabetes mellitus in infants under one year of age; report of a case and review of the literature. *Am. J. Dis. Child*. 1947;74:587–606
- 7 Bazarbekova RB. *Rukovodstvo po endokrinologii detskogo i podrostkovogo vozrasta* [Guide on endocrinology of childhood and adolescence]. 2014. P. 42–44
- 8 Rachel EJ, Besser, Sarah E, Flanagan, Deborah GJ Mackay, IK, Temple, Maggie H, Shepherd, Beverley M, Shields, Sian Ellard, Andrew T. Hattersley «Prematurity and Genetic Testing for Neonatal Diabetes». *Pediatrics*. 2016;138(3)
- 9 Metz C, et al. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J. Pediatr*. 2002;141:483–9
- 10 Dedov II, Kurayeva TL, Peterkova VA. *Sakharnyy diabet u detey i podrostkov* [Diabetes mellitus in children and adolescents]. Moscow; 2007. P. 135–56
- 11 Senatorova AS, Karachentsev YuI, Kravchun NA, Kazakov AV, Riga EA, Makeyeva NI, Chaychenko T.V. *Neonatalnyi diabet i diabet pervykh 6 mesyatsev* [Neonatal diabetes and diabetes of first 6 months]. Available from: <http://medstrana.com/articles/2217/>
- 12 Flanagan SE, et al. Mutations in ATP-sensitive K⁺-channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2007;56:1930–7
- 13 Vaxillaire M, et al. New ABCC8 mutations in relapsing neonatal diabetes and clinical features. *Diabetes*. 2007;56:1737–41
- 14 de Wet H, et al. A mutation (R826W) in nucleotide-binding domain 1 of ABCC8 reduces ATPase activity and causes transient neonatal diabetes. *EMBO Rep*. 2008;9:648–54
- 15 Shimomura K, et al. A novel mutation causing DEND syndrome: a treatable channelopathy of pancreas and brain. *Neurology*. 2007;69:1342–9
- 16 Vaxillaire M, et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes*. 2004;53:2719–22
- 17 Nikitina IL, Kostareva AA, Platonov VV, Skorodok Yu.L. *Byulleten Federalnogo Tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova* [Newsletter of the Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology n.a. V.A. Almazov]. 2012
- 18 Schubert LA, Jeffery E, Zhang Y, Ramsdell F, Ziegler SF. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *J. Biol. Chem*. 2001;276:37672–9
- 19 Kuraeva TL, Emelyanov AO. Clinical and genetic heterogeneity of neonatal diabetes mellitus (review of the literature). *Sakharnyy diabet u detey i podrostkov = Diabetes mellitus in children and adolescents*. 2009;3:1–6 (In Russ.)
- 20 Clarke WI, Stoffers DA, Ferrer O. Early onset type 2 diabetes mellitus (MODY-4) linked to IPF1. *Nat. Genet*. 1997;17:138–9
- 21 Njolstad PR, Molven A, Sovik O. Diabetes in Childhood and Adolescence / Ed. F. Chiarelli, K. Dahl-Jorgensen, Kiess W. Karger. 2005;86–93
- 22 Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Fetal&Neonatal*. 2004;9(1):59–65
- 23 *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detey s endokrinnyimi zabolevaniyami pod red. I.I. Dedova, V.A. Peterkovoy* [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases, ed. I.I. Dedova, V.A. Petersburg]. Moscow; 2014. P. 82–5
- 24 Sang Y, Ni G, Gu Y, Liu M. AV59M KCNJ11 gene mutation leading to intermediate DEND syndrome in a Chinese child. *J. Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(9):763–6
- 25 Babenko AP, Polak M, Cave H, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *New. Engl. J. Medicine*. 2006;355:5:456–66
- 26 Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights and new therapy. *Diabetes*. 2005;54(9):2503–13
- 27 Sagen JV, Raeder H, Hathout E. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes*. 2004;53(10):2713–8
- 28 Xiao X, Wang T, Li W, et al. Transfer from insulin to sulfonylurea treatment in a chinese patient with permanent neonatal diabetes mellitus due to a KCNJ11 R201H mutation *Horm. Metab. Res*. 2009;41(7):580–2
- 29 Ting WH, Huang CY, Lo FS, et al. Improved diabetic control during oral sulfonylurea treatment in two children with permanent neonatal diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2009;22(7):661–7
- 30 Al-Mahdi M, Al Mutair A, Al Balwi M, Hussain K. Successful transfer from insulin to oral sulfonylurea in a 3-year-old girl with a mutation in the KCNJ11 gene. *Ann. Saudi. Med*. 2010;30(2):162–4
- 31 Pearson E, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N. Engl. J. Med*. 2006;355:467–77
- 32 Paskova M, Stanik J. Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement of insulin with sulfonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007;92:1276–82
- 33 Wambach JA, et al. Successful sulfonylurea treatment of an insulin-naïve neonate with diabetes mellitus due to a KCNJ11 mutation. *Pediatr. Diabetes*. 2009. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00557
- 34 Landau Z, et al. Sulfonylurea-responsive diabetes in childhood. *J. Pediatr*. 2007;150:553–5
- 35 Nurbekova AA, Zhaparkhanova ZS. *Algoritm perevoda patsiyentov s neonatalnym sakharnym diabetom s insulinoterapii na lecheniye preparatami sulfonilmocheviny / Metodicheskiye*

rekomentatsii [Algorithm for the transfer of patients with neonatal diabetes mellitus with insulin therapy for treatment with sulfonylureas / Methodological recommendations]. Almaty; 2015

36 Codner E, Flanagan S, Ellard S, et al. High-Dose Glibenclamide Can Replace Insulin Therapy Despite Transitory Diarrhea in Early-Onset Diabetes Caused by a Novel R201L Kir6.2 Mutation. *Diabetes Care*. 2005;28(3):758-9

37 Zung A, Glaser B, Nimri R, Zadik Z. Glibenclamide Treatment in Permanent Neonatal Diabetes Mellitus due to, an Activating Mutation in Kir6.2. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004;89(11):5504-7

38 Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *New Engl. J. Medicine*. 2006;355(5):467-77

39 Rubio-Cabezas O, Klupa T, Malecki MT. Permanent neonatal diabetes mellitus-the importance of diabetes differential diagnosis in neonates and infants. *Eur. J. Clin. Invest*. 2011;41(3):323-33

40 Klupa T, Kozek E, Nowak N, et al. The first case report of sulfonylurea use in a woman with permanent neonatal diabetes mellitus due to KCNJ11 mutation during a high-risk pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3599-604

41 Della Manna T, Battistini C, Radonsky V, et al. Glibenclamide unresponsiveness in a Brazilian child with permanent neonatal diabetes mellitus and DEND syndrome due to a C166Y mutation in KCNJ11 (Kir6. 2) gene. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*. 2008;52(8):1350-5

42 Russo C, Salina A, Aloisi C, et al. Mother and daughter carrying the same KCNJ11 mutation but with a different response to switching from insulin to sulfonylurea. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2011;94(2):50-2

ТҰЖЫРЫМ

Р.Б. БАЗАРБЕКОВА, А.А. НҰРБЕКОВА, А.К. ДОСАНОВА, Т.У. ЕРМАХАНОВА, О.Ы. ОҢЛАСЫНОВА, А.С. СОКОВА, Р.К. ҚАЗИЕВА, А. НҰРДАНБЕК

Үздіксіз білім беру Қазақ медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

НЕОНАТАЛЬДЫҚ ҚАНТ ДИАБЕТИ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ ЖӘНЕ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЛАР

Неонаталдық қант диабеті (НҚД) – адам өмірінің алғашқы алты айында пайда болатын сирек кездесетін гетерогенді ауру. Себебі: генетикалық мутация. Осы патологияны тудыратын гендер бойынша оны 3 топқа бөлуге болады: 1 - ұйқы безін дамытып және оның қалыптасуын бақылайтын, 2 - проинсулиннің синтезін бақылайтын, 3 - АТФ-ке тәуелді К-каналдарының функционалдық жағдайына жауапты. Бұл аурудың ерекшелігі, ең көп таралған Kir6.2 мутация кезінде тиімді гипогликемиялық әсер ететін дәрі глибенкламид болып табылады.

Негізгі сөздер: неонатальдық диабет, моногенді диабет, глибенкламид.

SUMMARY

R.B. BAZARBKOVA, A.A. NURBEKOVA, A.K. DOSANOVA, T.U. ERMAKHANOVA, O.I. ONLACYNNOVA, A.S. SOKOVA, R.K. KAZIYEVA, A. NURDANBEK

Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty c., Republic of Kazakhstan

NEONATAL SUGAR DIABETES: LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASES

Neonatal diabetes mellitus (NDM) is a rare disease that occurs in the first 6 months of life. The cause is genetic mutations. The genes that cause this pathology can be divided into 3 groups: 1 - controlling fetal tab and pancreas development; 2 - proinsulin synthesis; 3 - responsible for the functional condition of the ATP-sensitive potassium (K-ATP) channel. Glibenclamide is the most effective hypoglycemic agent in the most common Kir6.2 mutations.

Key words: neonatal diabetes, monogenic diabetes, glibenclamid.

Для ссылки: Базарбекова Р.Б., Нурбекова А.А., Досанова А.К., Эрмаханова Т.У., Онласынова О.Ы., Сокова А.С., Казиева Р.К., Нурданбек А. Неонатальный сахарный диабет: литературный обзор и клинические случаи // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – № 5 (179). – Р. 50-55

Статья поступила в редакцию 28.03.2017 г.

Статья принята в печать 15.05.2017 г.