

В.А. Петеркова, Т.Л. Кураева, С.А. Прокофьев, А.О. Емельянов, Е.Ю. Захарова, П.Г. Цыганкова, Д.П. Гришина
ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Молекулярная генетика и клинические особенности моногенных форм сахарного диабета

Статья посвящена клиническим и лабораторным особенностям неиммунных форм сахарного диабета, таким как неонатальный сахарный диабет, сахарный диабет взрослого типа у молодых (MODY), DIDMOAD-синдром, или синдром Вольфрама, синдром Альстрема, а также генам, мутации в которых определяют развитие данных синдромов. В статье представлен анализ результатов собственных клинических исследований.

Ключевые слова: моногенные формы сахарного диабета, неиммунный сахарный диабет, СД 1-го типа, неонатальный сахарный диабет, синдром Вольфрама, синдром Альстрема, DIDMOAD-синдром.

Со дня введения (в 1921 г.) в клиническую практику инсулина все формы сахарного диабета (СД) у детей и подростков считались инсулинозависимыми или, согласно современной классификации, сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

Однако давно было подмечено, что некоторые формы диабета у детей протекают более мягко, и нередко это имеет место при отягощенной наследственности по СД.

Развитие молекулярной генетики и понимание физиологической роли инсулина, механизмов утилизации глюкозы и генов, их определяющих, привели к открытию ряда моногенных форм СД, которые имеют особую клиническую картину, требуют молекулярной диагностики и специального лечения.

Таким образом, в настоящее время постулат, что все формы СД у детей аутоиммунные, инсулинозависимые, имеют полигенное наследование, раз начавшись, никогда не проходят, подвергнут сомнению, и в каждом конкретном случае необходимо исключать ряд моногенных форм [1]. Ниже представлена современная этиологическая классификация нарушений гликемии (ISPAD, 2009) [2].

- Сахарный диабет 1-го типа
- Сахарный диабет 2-го типа
- Моногенные формы диабета:
 - генетические дефекты β -клеточной функции (MODY, неонатальный СД, митохондриальный СД и др.);
 - генетические дефекты в действии инсулина (лепречаунизм, синдром Рабсона–Менделхолла, липоатрофический диабет и др.);

– другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД (синдром Вольфрама, атаксия Фридрейха, синдром Дауна и др).

Правильная нозологическая верификация формы диабета необходима для выбора необходимой терапии и определения прогноза заболевания.

В НИИ детской эндокринологии проводится клиническое и молекулярно-генетическое исследование различных неиммунных форм сахарного диабета. К настоящему времени в исследование вошло 295 детей и подростков, у которых диагностирован «Сахарный диабет не 1-го типа». Их распределение по нозологическим формам представлено в табл. 1.

Неонатальный сахарный диабет (НСД)

Это редкое, гетерогенное по своей природе, заболевание, проявляющееся в первые 6 мес жизни [3]. Выделяют две основные клинические группы: транзиторный и перманентный НСД (ТНСД, ПНСД) (рис. 1). На долю ТНСД приходится около 50% случаев заболевания. Обычно наблюдается внутриутробное замедление физического развития (недостаток инсулина у плода уже внутриутробно). Гипергликемия, глюкозурия и в некоторых случаях обезвоживание появляются после рождения. Иногда отмечается обменный ацидоз и очень редко кетонурия и кетонемия. Степень гипергликемии различна и может достигать уровня 70–100 ммоль/л.

V.A. Peterkova, T.L. Kuraeva, S.A. Prokof'ev, A.O. Emelyanov, E.Yu. Zakharova, P.G. Tsygankova, D.P. Grishina

Scientific centre of endocrinology Ministry of Healthcare and Social development of Russia, Moscow

Molecular genetics and clinical aspects of monogenic Diabetes Mellitus

The paper is dedicated to clinical and laboratory aspects of Diabetes Mellitus non-immune forms, such as neonatal Diabetes Mellitus, Maturity Onset Diabetes of young (MODY), DIDMOAD-syndrome, Wolframe syndrome, Alstrom syndrome and its determining genes. The analysis of proper clinical results are present in this paper.

Key words: monogenic diabetes, non-immune Diabetes Mellitus, neonatal Diabetes Mellitus, MODY, DIDMOAD-syndrome, Wolframe syndrome, Alstrom syndrome.

Таблица 1. Неиммунные формы сахарного диабета у детей и подростков (n=295)

Нозологическая форма	Количество обследованных (чел.)	Частота среди всех неиммунных форм, %
MODY	102	36
DIDMOAD-синдром	46	16
Неонатальный СД	36	12
Другие редкие синдромы	13	4
Синдром Альстрема	7	2
СД 2-го типа	51	17
Неиммунный СД с неустановленной причиной*	38	13

Примечание. * — СД без инсулинорезистентности и ожирения, без отягощенной наследственности, не требующий инсулинотерапии.

Коматозные состояния для новорожденных не характерны. Этот феномен объясняют особенностью обменных процессов новорожденных, а также антикетогенным эффектом чрезмерной гипергликемии и тяжелой дегидратации. Инсулинотерапия требуется всем больным на протяжении 5–18 мес, затем возникает ремиссия, а иногда и полное выздоровление. Возврат заболевания наблюдается чаще в подростковом или во взрослом возрасте. В отличие от транзиторного, перманентный неонатальный СД не имеет фазы ремиссии, больные остаются инсулинозависимыми всю жизнь. Различить эти две формы заболевания в период манифестации сложно [4, 5].

Было идентифицировано также множество **клинических** синдромов, связанных с ПНСД: IPЕХ-синдром (диффузные нарушения аутоиммунитета), митохондриальные заболевания, тяжелая гипоплазия поджелудочной железы, связанная с IPF1 (PDX1)-мутацией, гомозиготная мутация глюкокиназы (нечувствительность к глюкозе, переданный от родителей MODY-2), синдром Уолкотт–Роллисона (сочетающийся с эпифизарной дисплазией) и др. [6–8].

Для большинства больных с НСД в настоящее время может быть определена молекулярная этиология синдрома. Выявлено более 10 генов, ответственных за развитие НСД (см. рис. 1), из которых наибольшее практическое значение имеют активирующая мутация в генах KCNJ11 (Kir6) и ABCC8 (рецептор к сульфонилмочевине 1 — SUR1) [4, 9].

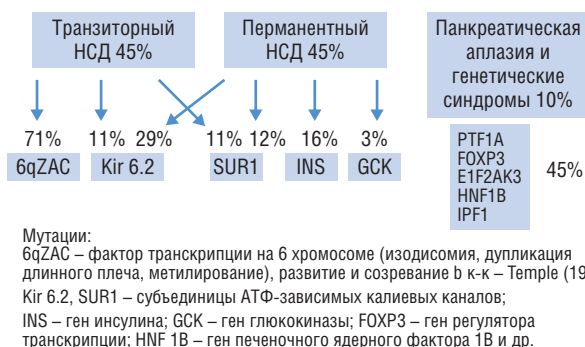
Kir6.2 и SUR1 при неонатальном сахарном диабете. Гетерозиготная активирующая мутация в KCJN11 гене, кодирующая Kir6.2 субъединицу внутреннего ректификационного калиевого канала, как недавно было показано, является наиболее частой причиной диабета, развивающегося до 6-месячного возраста [10]. Калиевые каналы β-клеток глубоко вовлечены в регулирование секреции инсулина. Это октомерный комплекс, состоящий из четырех внутренних ректификационных кали-

евых каналов (Kir6.2) и четырех субъединиц рецепторов к сульфонилмочевине (SUR1s). Kir6.2 связывается с АТФ (аденозинтрифосфатсинтаза), что приводит к закрытию канала, а магниевые нуклеотиды связываются с SUR1, вызывающим активацию канала. В состоянии пищевой нагрузки повышение внутриклеточного содержания глюкозы вызывает образование АТФ через гликолиз и закрывает калиевые каналы. Это приводит к деполаризации мембраны клетки и выходу инсулина. Голодание снижает внутриклеточное соотношение АТФ/АДФ (аденозиндифосфат), что приводит к открытию калиевых каналов и торможению секреции инсулина. Kir6.2 и SUR1 жизненно необходимы для правильного регулирования секреции инсулина, поэтому, как было показано, инактивирующая мутация в обоих генах вызывает наследуемую аутосомно-рецессивно персистирующую гиперинсулинемическую гипогликемию у детей грудного возраста, которая характеризуется полной потерей стимулируемой глюкозой секреции инсулина. Активирующая мутация в *KCNJ11* вызывает диабет, делая АТФ-зависимый калиевый канал закрытым, несмотря на наличие АТФ. В результате уменьшается выход калия из клетки, что приводит к гиперполяризации мембраны β-клетки и сокращению секреции инсулина. У таких детей обычно развивается инсулинозависимый диабет в возрасте до 6 мес с кетоацидозом и снижением С-пептида. Приблизительно 25% детей с транзиторным неонатальным диабетом также имеют активирующие мутации в *KCNJ11*, и иногда диабет у таких детей возникает позже 6-месячного возраста без наличия неонатального диабета в анамнезе [11].

У этих детей наблюдается ответная секреция инсулина на сульфонилмочевинные препараты, которые связываются с SUR1 на АТФ-зависимых калиевых каналах и закрывают их через АТФ-независимый путь. Имеются сообщения, что до 90% детей с НСД, вызванном мутацией в *KCNJ11*, могут быть успешно переведены с инсулина на сульфонилмочевинные препараты, с улучшением гликемического контроля, независимо от длительности СД [12]. Именно поэтому генетическое тестирование необходимо проводить у всех детей с манифестацией диабета до 6-месячного возраста. Дополнительным поводом для проведения исследования мутации *KCNJ11* является семейный анамнез со случаями диабета, возникшего в раннем возрасте. Как только ребенок будет стабилизирован на инсулинотерапии, а Kir6.2 диабет установлен, должна быть предпринята попытка перевода на сульфонилмочевинные препараты.

Под нашим наблюдением находятся 34 ребенка с НСД, возраст манифестации — от 5 дней до 6 мес.

Клинический пример 1. Девочка В., 1,5 года. НСД, перманентная форма, диагностирован в 10 дней. Получала инсулин в дозе 2 ед/кг массы тела. В 6 мес гликированный HbA1c — 7,6%. В 11 мес обнаружена в гене *KCNJ11* мутация *Arg201His* в гетерозиготном состоянии. Переведена на Манинил в дозе 0,3 мг/кг массы тела



AL Gloyn (и 35 др.) *N Engl J Med*, 2004, 350, 1838–1849
AT Hattersley, *EASD*, 2006

Рис. 1. Клинические группы неонатального сахарного диабета

с хорошим эффектом. Результаты улучшения гликемического профиля представлены на рис. 2.

Клинический пример 2. Девочка А., 12 лет. Сахарный диабет с 4 до 8 мес. Получала инсулин в дозе 6 ед/сут. Ремиссия — с 8 мес до 7 лет. С 7 лет — рецидив СД; получала инсулин в дозе 10 ед/сут. В 10 лет HbA1c — 8,1%. Выявлена мутация *Ile284Phe* в гене *KCNJ11*, после чего девочка была переведена на глибенкламид в дозе 1,75 мг/сут. В 12 лет HbA1c — 6,0%.

Диабет MODY

Диабет MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) — диабет взрослого типа у молодых. Термин MODY введен S.S. Fajans в 1965 г., впоследствии хорошо изучен и описан Tattersall [13]. Распространенность составляет 2–5% всех случаев СД 1-го типа. Наследование — аутосомно-доминантное.

MODY представляет из себя гетерогенную группу заболеваний, в основе которых лежат мутации различных генов, и характеризуется дисфункцией β-клеток, началом в молодом возрасте (до 25 лет) и аутосомно-доминантным наследованием [14]. Этот диагноз должен быть заподозрен у нестрадающих ожирением пациентов с диабетом, развившемся до 25-летнего возраста, и при наличии диабета в родословной данной семьи в двух или трех поколениях (см. табл. 1). Частота MODY в Великобритании составляет до 10% всего «диабета не 1-го типа» [15]. Можно предположить, что истинная распространенность MODY окажется значительно выше.

К настоящему времени выделяют более 10 различных форм MODY. Среди них наиболее изучены семь генов, мутации в которых приводят к развитию MODY [14]. Эти гены кодируют глюкокиназу, которая катализирует фосфорилирование глюкозы — первую реакцию ее метаболизма на пути образования АТФ [16], пять факторов транскрипции [ядерный фактор гепатоцитов — (*HNF*)-1α, *HNF*-1β, *HNF*-4α, фактор-1 регуляции промотора гена инсулина (*IPF*-1) и фактор нейрогенной дифференцировки-1 (*NEURO*-D1)]. Факторы транскрипции — это белки, которые связываются с промоторными регионами в генах и активизируют транскрипцию в транспортной молекуле РНК. Они инициируют продукцию белков, которые являются важными в развитии поджелудочной железы. Каждый генотип производит уникальный фенотип [17]. В Великобритании, Норвегии, Германии, а также некоторых азиатских странах наиболее часто встречается мутация *HNF*-1α (MODY-3), составляя более 60% всех случаев MODY. Мутации в гене глюкокиназы (MODY-2) имеют наибольшую распространенность в Италии и Франции [4]. На долю остальных известных генов приходится менее 10%. У 15% пациентов с MODY мутации не идентифицированы, и они отнесены к MODY-X.

В России впервые в Институте детской эндокринологии ЭНЦ начато исследование MODY 2 и 3-го типов — наиболее частых вариантов. Соотношение обоих типов в русской популяции, по предварительным данным, одинаково.

На рис. 3 представлена родословная семьи с мутацией в гене глюкокиназы (MODY-2). На рис. 4 представлены родословные двух семей и гормонально-метаболический профиль пациентов с мутациями в гене ядерного фактора гепатоцитов 1α (MODY-3).

У детей с гетерозиготной глюкокиназной мутацией в лечении почти никогда не бывает необходимости [4, 11],

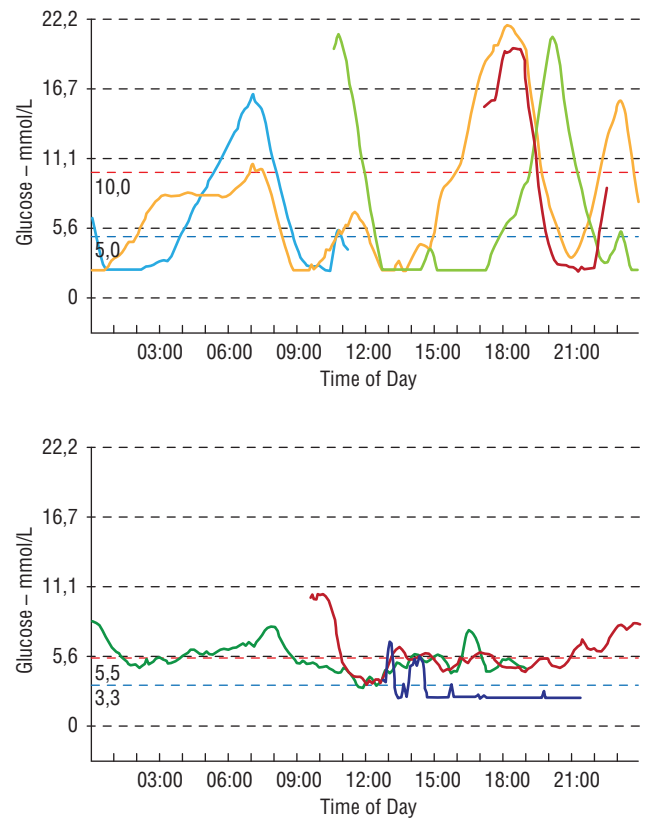


Рис. 2. Результаты постоянного аппаратного мониторингирования глюкозы крови у ребенка 1,5 лет с перманентным неонатальным сахарным диабетом до и после перевода с инсулина на препарат сульфонилмочевины

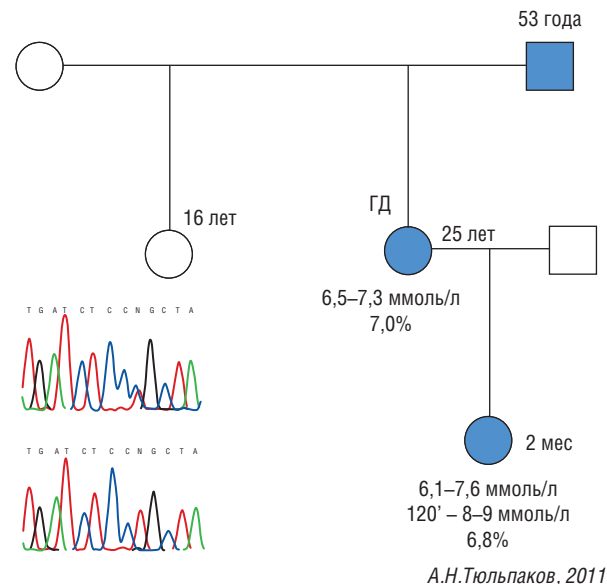


Рис. 3. Родословная и результаты секвенирования гена *GSK* у ребенка 2 мес и его матери

и редко развиваются специфические микрососудистые осложнения. Интересно, что **гомозиготная инактивирующая глюкокиназная мутация — очень редкая причина перманентного неонатального диабета.**

Дети с *HNF*-1α мутациями могут достичь компенсации при назначении диеты; они особенно чувствительны к сульфонилмочевинным препаратам, реакция на

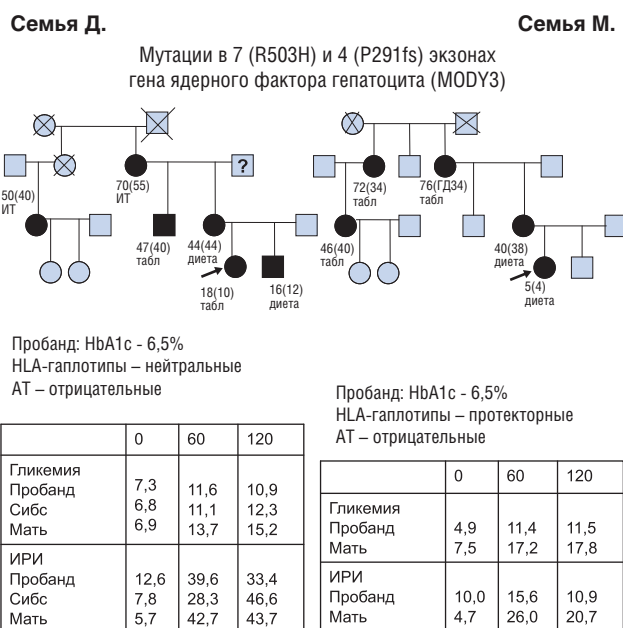


Рис. 4. Родословные и гормонально-метаболические профили двух семей с MODY-3 (мутации в 7 (R503H) и 4 (P291fs) экзонах гена ядерного фактора гепатоцитов — *HNF 1α*)

84

которые в четыре раза выше, чем при СД 2-го типа [17]. Эти пациенты могут первоначально хорошо компенсироваться диетой; низкая доза сульфонилмочевинных препаратов может быть добавлена, когда наблюдается повышение HbA1c. Некоторым из этих пациентов в конечном счете потребуется лечение инсулином, поскольку панкреатическая недостаточность прогрессирует. Причины этого прогрессирующего ухудшения функции β-клеток еще не поняты. В случае недостаточной компенсации углеводного обмена у пациентов могут развиваться микрососудистые осложнения с той же частотой, как и при СД 1-го типа.

Остальные формы MODY более редки, и исследование их у нас только начинается.

Синдром Вольфрама

Синдром Вольфрама, известный также как DIDMOAD-синдром (акроним основных его составляющих: несахарный, сахарный диабет — *diabetes insipidus, diabetes mellitus*, оптическая атрофия — *optic atrophy*, тугоухость — *deafness*). Этот наследуемый аутосомно-рецессивно синдром, кроме основных составляющих, включает дисфункцию автономной нервной системы, которая приводит к развитию нейропатического мочевого пузыря с последующим развитием гидронефроза и в дальнейшем — хронической почечной недостаточности и другим признакам нейродегенерации, включая мозжечковую атаксию, миоклональную эпилепсию и атрофию ствола мозга. Средний возраст смерти при синдроме Вольфрама — 30 лет, а развитие полного фенотипа наблюдается с увеличением возраста.

Развитие синдрома является следствием инактивирующей мутации в гене *Wolfram* (*WFS-1*), впервые описанной T.M. Strom et al. в 1998 г. [18]. К настоящему времени обнаружено уже около 150 мутаций, которые распределены на любых участках гена. В 95% случаев их составляют миссенс- и нонсенс-мутации, а также делеции

в 8-м экзоне гена. Продуктом экспрессии данного гена является трансмембранный транспортный белок *Wolframin* в эндоплазматическом ретикулуме (ER). Предполагается, что он играет роль в регуляции внутриклеточного кальциевого обмена в клетках поджелудочной железы и лимбической системы, чем, возможно, и обусловлена клиническая картина синдрома. Панкреатические β-клетки — одни из наиболее чувствительных клеток к стрессу в ER, и причиной развития диабета при синдроме Вольфрама является апоптоз, обусловленный стрессом в ER.

В Институте детской эндокринологии совместно с Медико-генетическим научным центром РАМН исследуются с 2006 г. больные с фенотипом синдрома Вольфрама. Исследование гена *WFS-1* позволяет верифицировать диагноз, в определенной степени прогнозировать течение болезни, проводить доклиническую диагностику у родственников больных. Важным аспектом для пациентов с этим разрушительным диагнозом является поддержка семей и обучение детей практическим навыкам, пока у них сохраняется приемлемая острота зрения, хирургическая коррекция органа слуха, а также коррекция атонии мочевого пузыря (обеспечение пассажа мочи), с целью профилактики развития гидронефроза и хронической почечной недостаточности.

Синдром Альстрема

Это тяжелое заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием. В состав синдрома входят: дистрофия сетчатки, сенсоневральная тугоухость, ранний дебют ожирения (до 1 года) [19], сахарный диабет, гиперлипидемия, кардиомиопатия, патология печени. Распространенность — меньше чем 1:100 000. Прогрессирующая дистрофия колбочек сетчатки вызывает нистагм и светобоязнь уже с грудного возраста и приводит к слепоте во втором десятилетии; глухота развивается уже в детском возрасте. Возможна дилатационная кардиомиопатия, которая может развиваться в любом возрасте, начиная с грудного. Высок риск развития острой кардиомиопатии с летальным исходом в любом возрасте. Ожирение также развивается в грудном возрасте, а сахарный диабет возникает у 70% пациентов во втором или третьем десятилетии с выраженным гиперинсулинизмом и инсулинорезистентностью. Клинически определяется *acanthosis nigricans*, артериальная гипертензия [20]. Часто встречается печеночный стеатоз, гипогонадотропный гипогонадизм у пациентов мужского пола, гипотиреоз. Характерна макропротеинурия, развивающаяся во втором десятилетии жизни.

Мутации в гене *ALMS1*, картированном в локусе 2p13.1, были описаны в 2002 г. [20]. Ген *ALMS1* состоит из 23 экзонов. Белок *ALMS1* имеет неизвестную функцию: предполагается, что участвует во внутриклеточном транспорте. В лечении пациентов младшего возраста предпочитают диетотерапию и препараты бигуанидов, также эффективно назначение инсулина; артериальная гипертензия поддается коррекции ингибиторами АПФ.

Под нашим наблюдением находятся 7 человек с синдромом Альстрема, впервые описанных нами в России.

Сахарный диабет 2-го типа

Сахарный диабет 2-го типа на рубеже XX–XXI веков стал регистрироваться в детском и подростковом возрасте. Нарастание заболеваемости во всем мире, идущее

параллельно с увеличением ожирения, вызывает большую озабоченность всего медицинского сообщества. Особенностью течения СД 2-го типа, развившегося в детском возрасте, считается раннее появление сосудистых осложнений. Имеются сообщения, что при длительности диабета более 5 лет частота появления микроальбуминурии (МАУ) достигает 25–40%. По нашим данным, частота МАУ в момент диагностики СД 2-го типа у подростков составляет 14%. Смертность при СД 2-го типа, возникшем до 20 лет, по данным ряда исследователей, становится к 55 годам в 2 раза выше, чем при дебюте после 20 лет, и в 3 раза выше, чем среди лиц, не страдающих СД.

Наша основная задача — проводить дифференциальную диагностику этого заболевания от других форм диабета, в первую очередь от СД 1-го типа и MODY, а также проводить активное выявление асимптоматических форм в группах высокого риска. Насущной задачей совре-

менной диабетологии является прогнозирование у детей возможного развития СД 2-го типа в старшем возрасте.

Благодаря успехам молекулярной генетики были идентифицированы гены, связанные со многими клиническими подгруппами диабета. Использование молекулярно-генетических тестов дает возможность точно поставить диагноз и, следовательно, назначить пациенту патогенетическую терапию. В настоящее время при большинстве описанных выше синдромов в Эндокринологическом научном центре проводится молекулярно-генетическое исследование:

- KCNJ11 и ABCC8 (Kir 6.2, SUR 1) (неонатальный СД),
- HNF-1a, GCK (глюкокиназа), HNF-1β, HNF-4a, IPF-1 (MODY1–5),
- WFS-1 (DIDMOAD),
- SLC19A2 (митохондриальный диабет),
- ALMS1 (синдром Альстрема).

REFERENCES

1. Barret T.G., Ehtisham S. The emergence of type 2 diabetes in childhood. *Ann Clin Biochem.* 2004; 41: 10–16.
2. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes.* 2009; 10 (Suppl. 12): 1–2.
3. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. *Pediatric Diabetes.* 2006; 7: 352–360.
4. Njolstad P.R., Molven A., Sovik O. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity. In «Diabetes in Childhood and Adolescence» Ed. Chiarelli F., Dahl-Jorgensen K., Kiess W. *Karger.* 2005: 86–93.
5. Hansen L., Urioste S., Petersen H.V. et al. Missense Mutations in the Human Insulin Promoter Factor-1 Gene and Their Relation to Maturity-Onset Diabetes of the Young and Late-Onset Type 2 Diabetes Mellitus in Caucasians. *Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000; 85 (3): 1323–1326.
6. Hani E.H. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late-onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999; 104: 41–48.
7. Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. Saharnyi diabet u detei i podrostkov. *M.* 2007.
8. Rami B., Bodamer O., Item B. et al. Clinical and molecular findings in an atypical case of IPEX-syndrome. *Pediatric Diabetes.* 2006; 7: 28.
9. Paskova M. Sulfonylurea instead of insulin in PNDM patients with activating mutation in the gene KCNJ11 encoding the Kir6.2 subunit led to significant improvement of DM compensation. *Pediatric Diabetes.* 2006; 7: 34.
10. Gloyn A., Pearson E., Antcliff J. 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.
11. Barret T.G. Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered. *Pediatric Diabetes.* 2007; 8: 15–23.
12. Pearson E., Flechtner I., Njolstad P. et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med.* 2006; 355: 467–477.
13. Tattersal R. B., Fajans S.S. A difference between the inheritance of classicaljuvenile-onset and maturity-onset type of diabetes in young people. *Diabetes.* 1975; 24: 44–53.
14. Hattersley A. , Pearson E. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type. *Endocrinology.* 2006; 147: 2657–2663.
15. Haines L., Wan K., Lynn R. et al. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. *Diabetes Care.* 2007; 30: 1097–1101.
16. Miller S.P., An and G.R., Karschnia E.S. et al. Testing computational prediction of missense mutation phenotypes. *Diabetes.* 1999; 48 (8): 1645.
17. Pearson E.R., Starkey B.J., Powell R.J. et al. Genetic aetiology of hyperglycaemia determines response to treatment in diabetes. *Lancet.* 2003; 362: 1275–1281.
18. Strom T.M., Hortnagel K., Hofmann S. et al. Diabetes insipidus? Diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet.* 1998;7: 2021–2028.
19. Alstrom C.H., Hallgren B., Nilsson L.B., Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome: a clinical, endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta Psychiatr Neurol Scand Suppl.* 1959; 129: 1–35.
20. Paisey R.B., Carey C.M., Bower L. et al. Hypertriglyceridaemia in Alstrom's syndrome: causes and associations in 37 cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 60: 228–231.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Тел.: (499) 124-02-66

E-mail: peterkovava@hotmail.com

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением диабетологии Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Тел.: (903) 686-05-61

Е-mail: endiab@mail.ru

Прокофьев Сергей Александрович, к.м.н., заведующий лабораторией генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Тел.: (916) 443-27-31

Е-mail: Genetics2@yandex.ru

Емельянов Андрей Олегович, к.м.н., ведущий научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Тел.: (916) 443-27-31, (499) 126-27-60

Е-mail: endiab@mail.ru

Захарова Екатерина Юрьевна, к.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБУ Медико-генетического научного центра РАМН

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Тел.: (499) 324-20-04

Е-mail: labnbo@yandex.ru

Цыганкова Полина Георгиевна, научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБУ Медико-генетического научного центра РАМН

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Тел.: (499) 324-20-04

Е-mail: labnbo@yandex.ru

Гришина Дарья Павловна, аспирант Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

Тел.: (499) 124-45-40

Е-mail: s.dasha81@mail.ru