

ОПИСАНИЕ НА ПРЕДЛОЖЕНИЕТО ЗА ЗАБОЛЯВАНЕ
в съответствие с чл. 11, ал. 2 от Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда
за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и
референтните мрежи за редки заболявания. Издадена от Министъра на
здравеопазването, обн., ДВ, бр. 67 от 12.08.2014 г.

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:						
Наименование на заболяването						
Моногенен захарен диабет. E 70.2 –неонатален диабет E13 (други уточнени видове диабет)						
Определение на заболяването						
<p>Моногенният диабет се дължи на единични генни мутации, водещи до захарен диабет поради дефекти в развитието на панкреаса и/или синтеза и секрецията на инсулин или дефекти в действието му върху прицелните органи и тъкани.</p> <p>Исторически преглед.</p> <p>След въвеждането на заместителното инсулиново лечение през 1922 година, което спасява живота на децата и младите хора с инсулинозависим захарен диабет, лекарите и изследователите наблюдават клинични форми на заболяването с по-леко протичане и възможност за лечение с първите перорални препарати като Толбутамид.</p> <p>През 1974 Tattersall and Fajans въвеждат дефиницията MODY (Maturity onset diabetes of the young/Диабет на възрастните с ранна изява) като изявено заболяване при пациенти на възраст под 25 години, което може да бъде лекувано без инсулин повече от 2 години и имитира неинсулинозависимия захарен диабет при възрастните (1). Те наблюдават и изявена фамиленост на заболяването. В края на XX век се откриват първите генетични дефекти при MODY:</p> <table border="0"> <tr> <td>MODY 1</td> <td>Хром 20,HNF -4α</td> </tr> <tr> <td>MODY 2</td> <td>Хром 7, Glucokinase</td> </tr> <tr> <td>MODY 3</td> <td>Хром 12,HNF -1α</td> </tr> </table> <p>Напредъкът на молекулярната биология и съвременната генетика през последните 15 години установи над 30 генни дефекта, свързани от една страна с анатомичното развитие, ендокринната диференциация на панкреаса, инсулинова синтеза и секреция, и от друга страна с дефекти в инсулиновото действие върху таргетните тъкани. Най-общата класация на моногенните форми на диабет се основава на възрастта на изява и на съчетанието с други аномалии, причинени от генния дефект (2,3):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Неонатален диабет във възрастта до 6-9 месеца <ul style="list-style-type: none"> -перманентен -транзиторен 2. Чист моногенен или синдромен диабет <p>Генетичният дефект при синдромния диабет се разпространява и засяга анатомичното развитие и физиологичната функция на органи и тъкани извън панкреаса.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Диабет, свързан с инсулинов дефицит или с инсулинова резистентност. <p>Формите на вродена инсулинова резистентност са свързани или с мутации в рецептора на инсулина и пострецепторното сигнално предаване, или с мутации, определящи генерализирана или частична липоатрофия. Неонаталният диабет е с честота 1:200 000 до 1:300 000 новородени. Подтиповете на MODY възлизат на 1-3% от децата с инсулинозависим захарен диабет при вариране на заболеваемостта в Европа 2-60/100000 детско население (3).</p> <p>Разкрити са два генни дефекта, водещи до аутоимунен захарен диабет при имунни дисрегулации с полиендокринни аутоимунни синдроми APESCED (AIRE ген) и IPEX синдром.</p> <p>Разпознаването на моногенните форми на захарния диабет сред по-широко разпространените</p>	MODY 1	Хром 20,HNF -4 α	MODY 2	Хром 7, Glucokinase	MODY 3	Хром 12,HNF -1 α
MODY 1	Хром 20,HNF -4 α					
MODY 2	Хром 7, Glucokinase					
MODY 3	Хром 12,HNF -1 α					

многофакторни тип 1 (инсулинозависим) и тип 2 (неинсулинозависим) захарен диабет е много важна. Налице са възможности за спиране на инсулинолечението при транзиторните форми на неонатален диабет, замяна с перорални сулфанилурейни препарати при някои от персистиращите неонатални форми, както и при MODY. Генетичното разпознаване е важно при определяне обемите на лечение и прогнозата при синдромните форми на диабет. От изключително значение е генетичната консултация на семействата и възможността за пренатална диагноза на последващите бременности.

Отделението по диабет на базата на създадения международен алгоритъм (4) и личния клиничен опит диагностицира моногенен диабет при няколко деца: IPEX синдром при едно дете (5), унипарентала бащина дизомия 6q24/транзиторен неонатален диабет при 3 деца (6), синдромен неонатален диабет с GATA 6 мутация (7,8), MODY 5 с променен терапевтичен алгоритъм с преминаване от инсулинолечение към глибенкламид (1 дете). Клинично типизирани са 3 деца с генетично детерминирана инсулинова резистентност (9,10), 3 деца с Wolframe (DIDMOAD) синдром и дете с APESCED синдром. Проследяват се фамилии, в които има автозомно-доминантно унаследяване на захарния диабет тип MODY, но по финансови причини генетичните изследвания не са проведени. Осъществена е генетична консултация и пренатална диагноза на семейството с IPEX синдром. С теоретичните си познания, натрупания клиничен опит, осъществената колаборация с национални и водещи световни генетични лаборатории отделението по диабет към Клиника по Ендокринология, диабет и генетика е в състояние да диагностицира и лекува компетентно моногенните форми на захарния диабет в детската възраст. С напредъка на медицинските и генетични познания те ще се разпознават все по-често сред пациентите със захарен диабет.

1. Fajans S.S., Bell G.I. MODY. History, genetics, pathophysiology and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011; 34:1878-1883
2. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal Diabetes Mellitus *Endocrine reviews* 2008; 29(3): 265-291
3. Р. Савова, О. Славчева. Моногенни форми на захарен диабет. *Педиатрия* 2015;1 (Suppl.): 13-21.
4. ISPAD Clinical Practis Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes* 2009, 10 (Suppl.12): 118-133
5. Savova R., Arshinkova M., Houghton J., Konstantinova M., Gaydarova M., Georgieva E., Popova G., Genova, V., Tomova N., Anadolliiska A., Koprivarova K. Clinical case of Immune Dysregulation, Polyendocrinopaty, Enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome with severe immune deficiency and late onset of endocrinopathy and enteropathy. *Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Medicine. Volume 2014, Article ID 564926, 5 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/564926>*
6. Савова,Р., Калева, Н., Temple, К., Mackay, D.,Docherty, L., Коприварова,К., Константинова, К., Аршинкова,М., Ямакова, А., Слаева, Д., Казанджиева, И. Транзиторен неонатален диабет в резултат на унипарентална бащина изодизомия на хромозома 6. *Педиатрия* 2014; 1: 24-27
7. De Franco E., Shaw-Smith C., Flanagan SE, Shepherd MH, International NDM Consortium, Hattersley AT, Ellard E. **Collaborators:** Akkurt I., Blessing H., Cinek O, Codner E., Hakeem V., Hennekam R., Knerr I., Oostdijk W, **Savova R.**, Sumnik Z., Thiele S., Tinklin T., Wagner V. *GATA6* Mutations Cause a Broad Phenotypic Spectrum of Diabetes From Pancreatic Agenesis to Adult-Onset Diabetes Without Exocrine Insufficiency. *Diabetes* 2013; 62(3): 993-997
8. R. Savova R., C. Shaw-Smith C., R. Georgieva, M. Konstantinova, M.Arshinkova, S.Ellard & A. Hattersley A. Clinical case of permanent neonatal diabetes due to *GATA-6* mutation. 40th Annual Meeting of the ISPAD, September 3-6, 2014, Toronto

<p>9. Костова, Р. Савова, Е. Стефанова, М. Аршинкова, М. Константинова Клиничен случай на Синдром на Berardinelli-Seip. XIII Национален конгрес по педиатрия. 28-31 Май 2015, Несебър</p> <p>10. Maia Konstantinova, R. Savova, M. Arshinkova, ESPE, Leipzig, Lipoatrophic diabetes – a case report. Hormon research in pediatrics. Abstracts of 51 st Annual meeting of the ESPE, Leipzig, Germany, September 20-23, 2012</p>
<p>Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)</p> <p>E13 (други уточнени видове диабет)</p>
<p>Код на заболяването по Orpha code</p> <p>Моля, посочете код на заболяването съгласно номенклатурата Orpha code (http://www.orpha.net). Ако такъв не е наличен, моля изложете предложение за адекватно и достоверно кодиране на заболяването в националната здравна система.</p>
<p>Епидемиологични данни за заболяването в Република България</p> <p>Няма национални епидемиологични данни</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p> <p>Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в България с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стия Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</p>
<p>Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз</p> <p>Допуска се честота на моногенния диабет 1-3 % сред диабета на децата и младите хора</p> <p>Моля, посочете епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз. Данните трябва да включват информация, преведена на български език за заболеваемостта, болестността, преживяемостта и смъртността на заболяването в европейска популация, както и характеристики и очакван брой на популацията в риск.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p> <p>ISPAD Clinical Practis Consensus Guidelines 2009 Compendium. Pediatric Diabetes 2009, 10 (Suppl.12): Български превод –стр. 9</p> <p>Моля, подкрепете информацията за епидемиологичните данни за заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стия Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.</p>
<p>Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето</p> <p>Моногенният захарен диабет е в съответствие с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравеопазването и е под 1:100 000 души за България</p> <p>Моля, декларирайте съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето.</p>
<p>Критерии за диагностициране на заболяването</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Захарен диабет, възникнал веднага след раждането или първите 6-9 месеца на кърмаческия период. 2. Захарен диабет при деца от семейства с автозомно-доминантен модел на унаследяване или един родител. 3. Захарен диабет, който след периода на начална ремисия показва малки инсулинови нужди и

налична остатъчна инсулинова секреция след първите 3-5 години от еволюцията на заболяването с установими нива на С пептид ($> 200 \text{ pmol/l}$) при стойности на кръвната захар $> 8 \text{ mmol/L}$.

4. Захарен диабет, съчетан с екзокринна панкреасна недостатъчност.
5. Захарен диабет, придружен от други органични аномалии, епилепсия, изоставане в умственото развитие, глухота (синдромен моногенен захарен диабет).
6. "Идиопатичен" инсулинозависим захарен диабет, който при клиничния дебют е с отрицателни имунологични маркери за автоименен процес, репективно отрицателни анти-GAD65 антитела, анти-ZnT8-антитела, анти-IA2 антитела, инсулинови антитела (IAA).

Моля, избройте критериите за диагностициране на заболяването (дефиниция на случай). Моля, включете информация на български език за признаците и симптомите на заболяването, етиологията и патогенезата. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

ISPAD Clinical Practis Consensus Guidelines 2009 Compendium. Pediatric Diabetes 2009, 10 (Suppl.12):
Български превод стр.44

Моля, подкрепете информацията за критериите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Клинична преценка на дебюта на заболяването –възраст, фамилна обремененост, тежест на декомпенсация, придружаващи заболявания и дефекти в развитието.

1. При заболяване в неонатална и кърмаческа възраст до 9 месеца
 - имунологични маркери.
 - фекална еластаза за оценка на екзокринната панкреасна функция.
 - образна диагностика на панкреас, хепатобилиарна, урогенитална система, сърце, бял драб (ултразвук и МРТ).
 - при позитивни имунологични маркери за автоимунен неонатален диабет- разширени имунологични изследвания за IPEX синдром.
2. При фамилна обремененост за захарен диабет.
 - имунологични маркери и HLA DR/DQ фенотип.
 - изследване на остатъчната инсулинова секреция.
 - проследяване на инсулиновите нужди във времето, прага за глюкозурия, специфичен липиден профил.
3. При диабет, съчетан със сензонеурална глухота
 - изследване на митохондриална ДНК
 - разширени изследвания за субклиничен инсипиден диабет, оптична атрофия и атония на пикочните пътища при за синдром на Wolframe (DIDMOAD синдром).
4. При диабет, съчетан с други органични аномалии, включително костни аномалии и мускулна хипотония, изоставане в развитието, епилепсия, детска церебрална парализа:
 - уточняване на органната аномалия
 - уточняване на функционалния дефицит
5. При клинично съмнение на синдроми с първична инсулинова резистентност и липоатрофичен диабет/синдром на Berardinelli-Seip се изследват:
 - имунологични маркери
 - инсулинова секреция
 - липидни показатели

- чернодробни ензими
- функционална диагностика на засегнатите от инсулиновата резистентност органи

6. Генетични изследвания с насоки и приоритет в зависимост от данните от предварителните клинични и лабораторни находки, посочени по-горе

Моля, посочете алгоритми за диагностициране на заболяването. Моля, включете информация на български език за анамнезата и диференциалната диагноза на заболяването, набора от лабораторни, образни и хистологични изследвания, необходимост от генетични изследвания и медико-генетично консултиране, други изследвания. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

ISPAD Clinical Practis Consensus Guidelines 2009 Compendium. Pediatric Diabetes 2009, 10 (Supl.12):
Български превод стр.44

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за диагностициране на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за лечение на заболяването

1. Неонатален диабет

-при доказване на дефект на калиевите канали ABCC8, KCNJ11 се прилага протокол за преминаване към перорално лечение със сулфанилурейни препарати.

- при установяване на хипоплазия/агенезия на панкреас се предприема тотална заместителна терапия (инсулин и панкреасни ферменти).

- при установяване на бq.24 бащина унипарентална дизомия се предприема опит за спиране на инсулинолечението поради транзитория характер на инсулиновия дефицит, но с внимателно клинично проследяване и готовност за връщане на лечението при рецидив на диабета или временни декомпенсации.

2. При клинично и генетично разпознати MODY 1, MODY3, MODY 5 се прилага протокола за преминаване към перорално лечение със сулфанилурейни препарати и спиране на инсулинолечението.

3. При клинично и генетично разпознат MODY 2 (хетерозиготна форма) се спира инсулинолечението и не се прилага медикаментозна терапия, а само диетолечение.

4. При клинично съмнение на синдроми с първична инсулинова резистентност и липоатрофичен диабет/синдром на Berardinelli-Seip се прилага перорална терапия, комбинация от очувствители на инсулиновото действие и хиполипемична терапия.

5. Субституираща трапия на придружаващ инсипиден диабет при с-м на Wolframe.

Моля, посочете алгоритми за лечение на заболяването. Моля, включете информация на български език за терапевтичните подходи към заболяването, в това число консервативни и оперативни, техните предимства, рискове и очаквана ефективност, водещи специалисти при провеждане на лечението и необходимостта от консултации с други специалисти, препоръчителен диетичен режим и физическа активност и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена

библиографска справка

ISPAD Clinical Practis Consensus Guidelines 2014. Pediatric Diabetes 2014, 15 (Suppl.20): 46-64
Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за лечение на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за проследяване на заболяването

1. Гликемичен контрол.

Независимо от причината за диабета клиничното проследяване задължава на първо място постигане на критериите за добър гликемичен контрол с поддържане на HbA1c под 7.5%. С изключение на MODY 2 персистиращата хипергликемия може да доведе до класическите късни усложнения-диабетна нефро- ретино- и ретинопатия, което задължава:

- обучение на пациентите и техните семейства за контрола на заболяването в светлината на специфичните особености на тяхното моногенно заболяване.
- ежедневно мониториране на кръвната глюкоза в зависимост от типа на лечение и инсулиновия режим.
- изследване на HbA1c през 3 месеца.
- скрининг на класическите късни усложнения след навършване на 11 години или след 5 годишна давност на заболяването.
- мониториране на растежа и физическото развитие.

2. Синдромен диабет

- проследяване функцията на всички органи и системи, засегнати от генетичния дефект.
- поддържаща терапия и рехабилитация при функционален дефицит.

Моля, посочете алгоритми за проследяване на заболяването. Моля, включете информация на български език за прогнозата на заболяването, необходимостта от последващи болнични и извънболнични грижи, водещи специалисти при проследяването и необходимостта от консултации с други специалисти, възможни усложнения, честота и тежест на усложненията и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската зоравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за проследяване на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

1. Индивидуализирана програма за физическо натоварване.
2. Специфична рехабилитация при синдромен/ митохондриален диабет по отношение опорно-двигателния апарат, психомоторното развитие и двигателните умения.
3. Специфични грижи при функционална недостатъчност на зрителния и слухов анализатор.
4. Определяне на специфичните нужди за образование и професионално развитие и прилагане на съответните програми.

Моля, посочете алгоритми за рехабилитация на заболяването. Моля, включете информация на

български език за необходимостта и потребностите от специализирана рехабилитация, в това число физикална, мерки за социална интеграция, специални образователни нужди, професионално ориентиране и преквалификация, психологическа помощ. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Моля, подкрепете информацията за алгоритмите за рехабилитация на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)

Профилактиката на моногенния диабет е по посока на:

- генетичната диагноза
- генетичната консултация
- пренатална диагноза в семействата на деца с моногенен диабет при следващи бременности

Моля, посочете дейности за профилактика на заболяването, ако такива са приложими. Моля, включете информация на български език за необходимата първична, вторична и третична превенция, рискови фактори, в това число и фактори на околната среда, скрининг и др. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложените чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Моля, подкрепете информацията за необходимите мерки за профилактика на заболяването в Европейския съюз с данни от научни публикации от последните пет години. Библиографската информация следва да бъде оформена в стил Ванкувър. Моля, приложете пълнотекстов вариант на цитираните научни публикации.

Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба

Основен проблем е осигуряване финансирането на генетичните изследвания при съмнение за моногенен диабет. В единични случаи това се реализира успешно по линията на национални и/или международни научни проекти, специално и все още за неонаталния диабет, но не е възможно за по-честите форма на заболяването, проявени в детско-юношеска възраст, каквито например са например MODY 3. Осигуряването на финансиране би подпомогнало семейства, които се нуждаят от прецизна диагноза и лечение не само при децата, но и при техни родственици. Засега не е уредено с нормативни документи подобно финансиране. Фондът за лечение на деца в чужбина подпомага лечението на децата с по-редки и специфични за лечение проблеми, но подобна на него структура или разширение на правомощията и

бюджета на този фонд би подпомогнало семействата, нуждаещи се от скъпо струващи генетични изследвания.

Моля, опишете предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба, включително обосновани предложения за допълнения и изменения. Предложенията трябва да целят подобряване на достъпа до качествени, адекватни и навременни медицински и здравни грижи, както и оптимизиране на използваните ресурси в здравната система, в това число материални и човешки. Информацията следва да се позовава на приети и утвърдени медицински стандарти, национални консенсуси, насоки за добра практика и експертни становища на национални консултанти и научни дружества. В случай, че такива не са налични в Република България, приложете чуждестранни стандарти, насоки и консенсуси следва да бъдат преведени на български език и адаптирани съобразно конкретната специфика и условия на българската здравна система.

Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)

Отделението по диабет на базата на създадения международен алгоритъм (1) и личния клиничен опит диагностицира моногенен диабет при няколко деца: IPEX синдром при едно дете (2), унипарентална бащина дизомия 6q24/транзиторен неонатален диабет при 3 деца (3), синдромен неонатален диабет с GATA 6 мутация (4,5), MODY 5 с променен терапевтичен алгоритъм с преминаване от инсулинолечение към глибенкламид (1 дете). Клинично типизирани са 3 деца с генетично детерминирана инсулинова резистентност-липоатрофичен диабет (6,7), 3 деца с Wolframe (DIDMOAD) синдром и дете с APESCED синдром. Въведено е комбинирано перорално лечение с очувствители и хиполипемични средства при децата с липоатрофичен диабет. Проследяват се фамилии, в които има автозомно-доминантно унаследяване на захарния диабет тип MODY, но по финансови причини генетичните изследвания не са проведени. Осъществена е генетична консултация и пренатална диагноза на семейството с IPEX синдром при последващите 2 бременности на майката. С теоретичните си познания, натрупания клиничен опит, осъществената колаборация с национални и водещи световни генетични лабораторни отделението по диабет към Клиника по Ендокринология, диабет и генетика е в състояние да диагностицира и лекува компетентно моногенните форми на захарния диабет в детската възраст. С напредъка на медицинските и генетични познания те ще се разпознават все по-често сред пациентите със захарен диабет.

1. ISPAD Clinical Practis Consensus Guidelines 2009 Compendium. Pediatric Diabetes 2009, 10 (Suppl.12): 118-133
2. Savova R., Arshinkova M., Houghton J., Konstantinova M., Gaydarova M., Georgieva E., Popova G., Genova, V., Tomova N., Anadoliiska A., Koprivarova K. Clinical case of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome with severe immune deficiency and late onset of endocrinopathy and enteropathy. Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Medicine. Volume 2014, Article ID 564926, 5 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/564926>
3. Савова, Р., Калева, Н., Temple, K., Mackay, D., Docherty, L., Коприварова, К., Константинова, К., Аршинкова, М., Ямакова, А., Слаева, Д., Казанджиева, И. Транзиторен неонатален диабет в резултат на унипарентална бащина изодизомия на хромозома 6. Педиатрия 2014; 1: 24-27
4. De Franco E., Shaw-Smith C., Flanagan SE, Shepherd MH, International NDM Consortium, Hattersley AT, Ellard E. **Collaborators:** Akkurt I., Blessing H., Cinek O, Codner E., Hakeem V., Hennekam R., Knerr I., Oostdijk W, **Savova R.**, Sumnik Z., Thiele S., Tinklin T., Wagner V. *GATA6* Mutations Cause a Broad Phenotypic Spectrum of Diabetes From Pancreatic Agenesis to Adult-Onset Diabetes Without Exocrine Insufficiency. Diabetes 2013; 62(3): 993-997
5. R. Savova R., C. Shaw-Smith C., R. Georgieva, M. Konstantinova, M. Arshinkova, S. Ellard & A. Hattersley A. Clinical case of permanent neonatal diabetes due to *GATA-6* mutation. 40th Annual Meeting of the ISPAD, September 3-6, 2014, Toronto
6. Костова, Р. Савова, Е. Стефанова, М. Аршинкова, М. Константинова Клиничен случай на Синдром на Berardinelli-Seip. XIII Национален конгрес по педиатрия. 28-31 Май 2015, Несебър

Приложение 1

ПУБЛИКАЦИИ НА ОТДЕЛЕНИЕТО ПО ДИАБЕТ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА МОНОГЕНЕН ДИАБЕТ

1. Р. Савова, О. Славчева. Моногенни форми на захарен диабет. Педиатрия 2015;1 (Suppl.): 13-21.
2. Savova R., Arshinkova M., Houghton J., Konstantinova M., Gaydarova M., Georgieva E., Popova G., Genova, V., Tomova N., Anadoliiska A., Koprivarova K. Clinical case of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome with severe immune deficiency and late onset of endocrinopathy and enteropathy. Hindawi Publishing Corporation. Case Reports in Medicine. Volume 2014, Article ID 564926, 5 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/564926>
3. Савова, Р., Калева, Н., Temple, К., Mackay, D., Docherty, L., Коприварова, К., Константинова, К., Аршинкова, М., Ямакова, А., Слаева, Д., Казанджиева, И. Транзиторен неонатален диабет в резултат на унипарентална бащина изодизомия на хромозома 6. Педиатрия 2014; 1: 24-27
4. De Franco E., Shaw-Smith C., Flanagan SE, Shepherd MH, International NDM Consortium, Hattersley AT, Ellard E. **Collaborators:** Akkurt I., Blessing H., Cinek O, Codner E., Hakeem V., Hennekam R., Knerr I., Oostdijk W, **Savova R.**, Sumnik Z., Thiele S., Tinklin T., Wagner V. *GATA6* Mutations Cause a Broad Phenotypic Spectrum of Diabetes From Pancreatic Agenesis to Adult-Onset Diabetes Without Exocrine Insufficiency. *Diabetes* 2013; 62(3): 993-997
5. R. Savova R., C. Shaw-Smith C., R. Georgieva, M. Konstantinova, M. Arshinkova, S. Ellard & A. Hattersley A. Clinical case of permanent neonatal diabetes due to *GATA-6* mutation. 40th Annual Meeting of the ISPAD, September 3-6, 2014, Toronto
6. Костова, Р. Савова, Е. Стефанова, М. Аршинкова, М. Константинова Клиничен случай на Синдром на Berardinelli-Seip. XIII Национален конгрес по педиатрия. 28-31 Май 2015, Несебър
7. Maia Konstantinova, R. Savova, M. Arshinkova, ESPE, Leipzig, Lipoatrophic diabetes – a case report. Hormon research in pediatrics. Abstracts of 51st Annual meeting of the ESPE, Leipzig, Germany, September 20-23, 2012
8. Konstantinova M., J. Marshall, V. Petrova, M. Ivanova: Clinical Evolution of a girl with mutation in *ALMS1*, causing Alstrom syndrome: The 45th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology: June 30 – 3 July, 2006, Rotterdam, The Netherlands. *Hormone Research* 65, S4, 2006, 77, PO1-263.