

Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России

Д.м.н. Т.Л. КУРАЕВА^{1,2}, Е.А. СЕЧКО², к.м.н. Л.И. ЗИЛЬБЕРМАН^{1,2}, к.б.н. О.Н. ИВАНОВА¹,
д.м.н. А.Ю. МАЙОРОВ^{1,2}, Е.О. КОКШАРОВА¹, член-корр. РАН В.А. ПЕТЕРКОВА^{1,2}, акад. РАН И.И. ДЕДОВ¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Россия

Цель исследования — изучить молекулярно-генетические и клинические особенности сахарного диабета типа MODY2 и MODY3 у детей.

Материал и методы. Молекулярно-генетическое исследование генов *GCK* и *HNF1α* было проведено у 169 человек с нарушениями углеводного обмена, диагностированными в возрасте до 18 лет и клинически интерпретированными как проявления MODY. У 62 пациентов с верифицированным MODY2 и 18 пациентов с MODY3 проведен анализ клинических данных при диагностике нарушений углеводного обмена и при динамическом наблюдении.

Результаты. Отношение MODY2 к MODY3 составило 3,4:1. Нарушения углеводного обмена при MODY2 диагностировались раньше, чем при MODY3: в 7,8 года (4,0; 10,5) против 11,8 года (9,7; 13,5) ($p < 0,01$). Степень нарушений углеводного обмена была менее выражена при MODY2 у 22,4% пациентов показатели углеводного обмена (уровень HbA_{1c} , гликемия натощак и на 120-й мин перорального глюкозотолерантного теста) были ниже диабетических значений, при MODY3 эти показатели соответствовали диагнозу сахарный диабет в 100% случаев. Пациенты с MODY2 реже получали сахароснижающую терапию. Нарушения углеводного обмена у одного из родителей пробандов были диагностированы раньше при MODY3 — в 24 года (18,5; 35,3) против 32 лет (27; 37) при MODY2 ($p < 0,05$), и родители чаще получали сахароснижающую терапию — в 94,4% против 22,2% соответственно ($p < 0,01$).

Заключение. Данное, наиболее крупное в России, исследование позволяет констатировать более частую встречаемость MODY2 в детском возрасте, более мягкое течение заболевания с менее выраженной дисфункцией β -клеток, чем при MODY3.

Ключевые слова: *GCK*, *HNF1α*, MODY2, MODY3, сахарный диабет, дети, моногенные формы сахарного диабета.

Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia

T.L. KURAEVA^{1,2}, E.A. SECHKO², L.I. ZIL'BERMAN^{1,2}, O.N. IVANOVA¹, A.YU. MAYOROV^{1,2}, E.O. KOKSHAROVA¹,
V.A. PETERKOVA^{1,2}, I.I. DEDOV¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow; ²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim — to research molecular genetic and clinical characteristics of diabetes mellitus MODY2 and MODY3 in children.

Material and methods. Genetic testing for *GCK* and *HNF1α* was performed in 169 patients with carbohydrate metabolism disorders, with age of diagnosis under 18. Carbohydrate metabolism disorders were interpreted as MODY. Analysis of clinical data at the presentation of carbohydrate metabolism disorder and cases follow-up was provided in 62 patients with genetic confirmed MODY2 and 18 patients with genetic confirmed MODY3.

Results. Ratio MODY2 and MODY3 was 3,4:1. Carbohydrate metabolism disorders were diagnosed earlier in MODY2 than in MODY3 — 7,8 years (4,0; 10,5) vs. 11,8 years (9,7; 13,5) ($p < 0,01$). Degree of carbohydrate metabolism disorder was less in MODY2 — in 22,4% of patients all makers of carbohydrate metabolism disorder (HbA_{1c} , fasting glycaemia, 120 min glycaemia) were less than diabetic range, in MODY3 all these makers were diabetics in 100% of cases. Patients with MODY2 significantly less frequently were treated with antihyperglycemic drugs. Carbohydrate metabolism disorders in one of the parents were diagnosed earlier in MODY3 — in 24 years (18,5; 35,3) vs. 32 years (27; 37) in MODY2 ($p < 0,05$), parents were treated with antihyperglycemic drugs — in 94,4% vs. 22,2% respectively ($p < 0,01$).

Conclusion. This study is the largest in Russia and estimated that MODY2 is the most prevalence and has had milder presentation and less dysfunction of β -cells to compare to MODY-HNF1α.

Keywords: *GCK*, *HNF1α*, MODY2, MODY3, diabetes mellitus, children.

doi: 10.14341/probl201561514-25

Длительное время считалось, что для детского возраста характерен только сахарный диабет 1-го типа (СД1). Однако в настоящее время известно, что в детском и подростковом возрасте встречаются и другие типы СД, среди которых наиболее распространены СД 2-го типа (СД2), а также моногенные формы диабета, к которым относят MODY (maturity-onset diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых лиц), неонатальный СД и некоторые другие формы.

В большинстве европейских стран на долю СД1 приходится более чем 90% случаев диабета в детском и подростковом возрасте, заболеваемость колеблется от 0,1 до 57,6 на 100 000 детского населения [1]; в РФ она составляет 12,43 на 100 000 детского населения [2]. Значительно реже встречаются СД2 и моногенные формы диабета. Распространенность моногенного диабета в Великобритании составляет 10,8:100 000 [3]. В последних независимых исследованиях показано, что в детском и подростковом воз-

расте частота моногенных форм диабета составляет 1,1–4,2% от всех форм СД, распространенность в популяции — 2,1–4,6:100 000 [4–6].

К настоящему времени известно 13 генов, приводящих к развитию MODY. Наиболее распространенными формами этой патологии являются MODY2 и MODY3, которые обусловлены мутациями в генах *GCK* и *HNF1 α* соответственно. «Золотым стандартом» диагностики MODY является выявление мутаций при молекулярно-генетическом исследовании. На этапе клинического обследования важно заподозрить данную форму СД на основании особенностей течения заболевания, чтобы направить пациента на молекулярно-генетическое исследование. Клиническое течение может и не укладываться в классическую характеристику данной формы диабета; только у 50% пациентов с генетически подтвержденным MODY течение заболевания соответствует его классическим критериям [3]. Актуальным остается изучение варибельности клинического течения и лабораторных характеристик MODY, в первую очередь его наиболее распространенных подтипов — MODY2 и MODY3.

Цель исследования — изучить молекулярно-генетические и клинические особенности MODY2 и MODY3 у детей.

Материал и методы

Молекулярно-генетическое исследование генов *GCK* и *HNF1 α* было проведено у 169 пробандов в возрасте до 18 лет, у которых нарушения гликемии были клинически интерпретированы как проявления MODY — мягкая манифестация, длительный период клинико-лабораторной ремиссии (отсутствие потребности в инсулине или потребность менее 0,4 ед/кг), сохраненная секреция С-пептида при длительности заболевания более 2–3 лет и/или отягощенная наследственность по СД по аутосомно-доминантному типу. MODY2 диагностировался при выявлении гетерозиготной мутации в гене *GCK*, MODY3 — гетерозиготной мутации в гене *HNF1 α* . Молекулярно-генетическое исследование гена *GCK* проведено 10 sibсам и 21 родителю пробандов с верифицированным MODY2 и гена *HNF1 α* — 3 sibсам и 9 родителям пробандов с MODY3.

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом прямого секвенирования экзонов 1а, 2–10 и примыкающих участков интронов гена *GCK*, экзонов 1–10 и примыкающих участков интронов гена *HNF1 α* . Геномная ДНК выделялась из периферической крови с помощью наборов QIAamp DNA blood kit («Qiagen», США). С ПЦР-амплифицированными последовательностями экзонов после очистки (QIAquick PCR Purification kit,

«Qiagen», США) проводилась реакция терминирования элонгации (Big Dye Terminator Cycle Sequencing kits V1.1 Ready Reaction, ABI PRISM/PE Biosystems, США), продукт реакции очищался и анализировался с помощью капиллярного электрофореза (ABI PRISM 310 Genetic Analyzer, ABI PRISM/PE Biosystems, США).

У пробандов с MODY2 ($n=62$) и MODY3 ($n=18$) проведен анализ клинических и лабораторных данных, включая оценку уровня HbA_{1c}, базального и стимулированного уровня глюкозы, уровня С-пептида и ИРИ в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Двум пациентам с диагностированной инсулинорезистентностью по индексу НОМА проведен гиперинсулинемический нормогликемический клемп-тест.

Изучение семейного анамнеза включало возраст манифестации, особенность течения, терапию случаев СД у родителей пробандов.

Статистическая обработка проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Office Excel 12.0, IBM SPSS Statistics 22. Для показателей с нормальным распределением указывалось среднее значение $\pm SD$, при отсутствии нормального распределения данные представлены в виде медианы (25; 75 процентиля). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам

Сведения об авторах:

Курева Тамара Леонидовна — д.м.н., зав. дет. отд. сахарного диабета Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр; проф. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия;

Сечко Елена Александровна — асп. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Зильберман Любовь Иосифовна — к.м.н., ст.н.с. Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр»; доц. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия;

Иванова Ольга Николаевна — к.б.н., в.н.с., зав. лаб. генетики и клинической иммунологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия;

Майоров Александр Юрьевич — д.м.н., зав. отд. программного обучения и лечения больных сахарным диабетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр»; доц. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия;

Кокшарова Екатерина Олеговна — асп. ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия;

Петеркова Валентина Александровна — д.м.н., член-корр. РАН, дир. Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр»; проф. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия;

Дедов Иван Иванович — д.м.н., проф., акад. РАН, дир. ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия

использовался критерий Манна—Уитни, по качественным признакам критерий χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Диагноз MODY2 верифицирован у 85 человек (62 пробандов, 5 sibсов и 18 родителей), MODY3 — у 27 человек (18 пробандов, 1 sibс и 8 родителей). Отношение MODY2 к MODY3 у пробандов составило 3,4:1.

В группе пациентов с MODY2 преобладали мальчики, их доля составила 61,2% против 31,6% в группе пациентов с MODY3 ($p < 0,05$).

При одноплодной беременности при сроке гестации 38—41 нед (92,5%) средняя масса тела при рождении была меньше у пациентов с MODY2 — 3140 ± 500 г против 3640 ± 500 г при MODY3 ($p < 0,05$), средняя длина тела не различалась ($51,3 \pm 2,3$ и $52 \pm 2,2$ см соответственно).

Диагностика сахарного диабета

Нарушения углеводного обмена при MODY2 диагностировались раньше, чем при MODY3 — медиана возраста составила 7,8 года (4,0; 10,5) против 11,8 года (9,7; 13,5) ($p < 0,01$). У лиц с MODY2 в 9 (13,4%) случаях нарушения углеводного обмена были выявлены в возрасте до 1 года (минимальный возраст диагностики — 1 мес). Минимальный возраст диагностики при MODY3 — 8 лет. Диагностика носила случайный характер (при диспансеризации или обследовании по поводу сопутствующего заболевания) в 75,8% при MODY2 и в 55,6% при MODY3 ($p > 0,05$); в 11,1% случаев MODY3 поводом для обследования была выявленная глюкозурия ($p < 0,01$). Обследование проведено в связи с отягощенной по СД наследственностью в 16,1% случаев при MODY2 и в 27,7% при MODY3 ($p > 0,05$). Клинические проявления СД имели место лишь у 8,1% пациентов с MODY2 и у 16,7% с MODY3 ($p > 0,05$). Степень нарушений углеводного обмена была меньше при MODY2: уровень гликемии натощак составлял 6,8 ммоль/л (6,5; 7,4) против 7,7 ммоль/л (6,9; 9,3) при

MODY3 ($p < 0,01$), уровень HbA_{1c} — 6,5% (6,1; 6,7) против 6,8% (6,5; 7,9) ($p < 0,05$). При первичной диагностике инсулин был назначен в 3% случаев при MODY2 и в 27,7% при MODY3 ($p < 0,01$). Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Результаты

Медиана возраста пациентов при обследовании составила 10,6 года (7,8; 15) при MODY2 и 14,4 года (11,3; 17,5) при MODY3. Длительность заболевания: 2,0 года (0,7; 4,5) при MODY2 и 2,9 года (1,0; 4,1) при MODY3. У пациентов с MODY3 ожирение (SDS ИМТ ≥ 2) отмечалось чаще (33,3%), чем при MODY2 (8,6%) ($p < 0,05$). В российской популяции ожирение встречается у 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и у 8,5% — в городах [7].

Уровень HbA_{1c} ниже диагностического (<6,5%) при MODY2 определялся у 41,3% пациентов, при MODY3 — у 45%, что свидетельствует о недостаточной диагностической информативности этого показателя у детей и подростков с MODY.

Медиана уровня гликемии натощак была выше у пациентов с MODY2 [6,6 ммоль/л (6,0; 7,0)], чем при MODY3 [5,5 ммоль/л (5,0; 6,8)] ($p < 0,05$). При этом нормальный уровень гликемии натощак определялся у 12,1 и 58,8% ($p < 0,01$), нарушение гликемии натощак — у 58,6 и 35,3% пациентов ($p > 0,05$), диабетический уровень — у 29,3 и 5,9% детей ($p < 0,05$) при MODY2 и MODY3 соответственно (рис. 1). Медиана стимулированного уровня гликемии при MODY2 [9,4 ммоль/л (8,3; 10,9)] была ниже, чем при MODY3 [14,3 ммоль/л (12,4; 15,4)] ($p < 0,01$). Следует отметить, что у 21,6% детей с MODY2 уровень гликемии на 120 мин теста достигал диабетических значений и у 66,7% соответствовал нарушению толерантности к углеводам; у 11,7% он был нормальным (рис. 2). При MODY3 уровень гликемии в ходе ПГТТ достигал диабетических значений у всех пациентов. При MODY2 в 22,4% случаев все показатели углеводного обмена (уровень HbA_{1c} , уровень гликемии натощак и на 120-й минуте

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика MODY2 и MODY3 у детей при первичной диагностике нарушений углеводного обмена

Показатель	MODY2	MODY3	<i>p</i>
Мужской пол, %	61,2	33,3	<0,05
Возраст диагностики нарушений углеводного обмена, годы	7,8 (4,0; 10,5)	11,8 (9,7; 13,5)	<0,01
Гликемия натощак, ммоль/л	6,8 (6,5; 7,4)	7,7 (6,9; 9,3)	<0,01
HbA_{1c} , %	6,5 (6,2; 6,7)	6,7 (6,5; 7,8)	<0,05
Лечение только диетой, %	92,5	63,2	<0,01
Медикаментозная сахароснижающая терапия, %:			
Инсулин, %	7,5	36,8	<0,01
Метформин, %	3	27,7	<0,01
Препараты сульфонилмочевины, %	3	5,6	>0,05
	1,5	5,6	>0,05

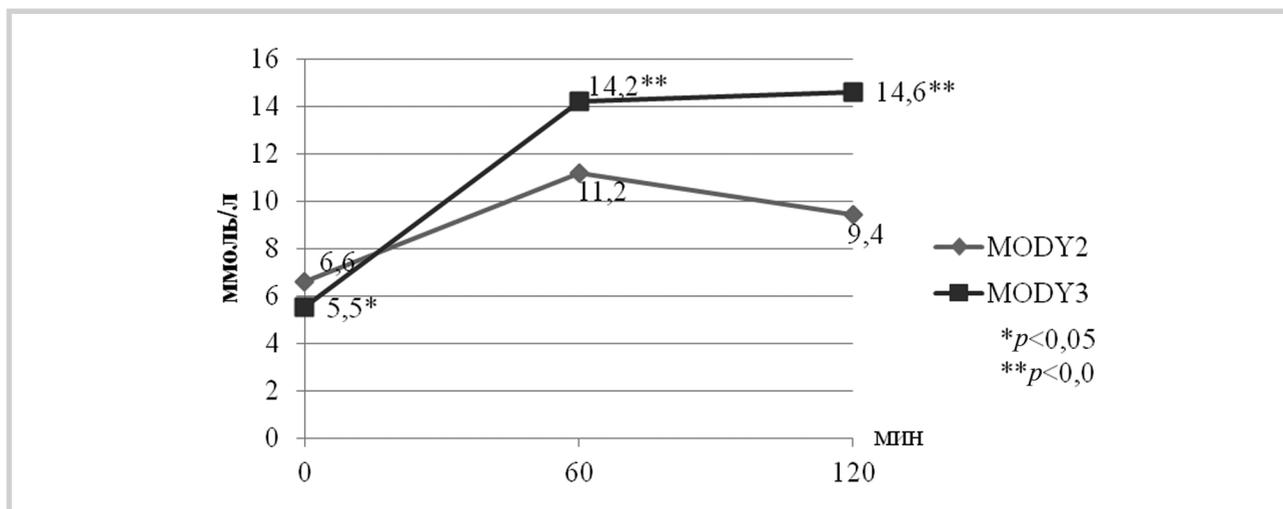


Рис. 1. Показатели гликемии в ходе ПГТТ у детей с MODY2 и MODY3.

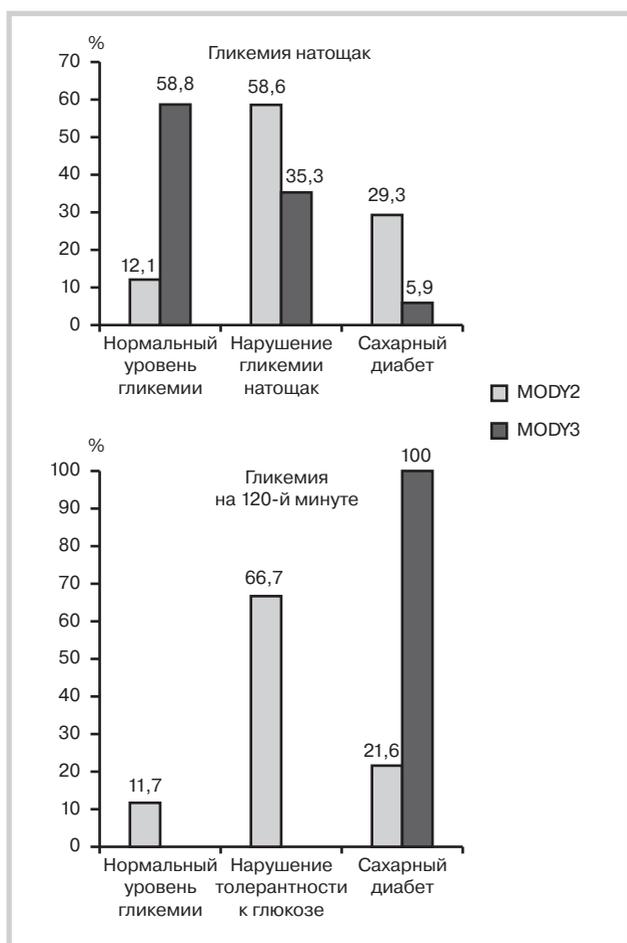


Рис. 2. Частота встречаемости разной степени нарушений углеводного обмена у детей с MODY2 и MODY3.

теста) были ниже диабетических значений. Базальный уровень инсулина и С-пептида при MODY2 и MODY3 значимо не различался. Стимулированный уровень инсулина (рис. 3) и С-пептида (рис. 4) на

60-й минуте теста были выше у пациентов с MODY2 (табл. 2). Инсулинорезистентность (индекс $HOM > 3,2$) была выявлена у 11,7% пациентов с MODY2 и у 11,1% — с MODY3. Двум пациентам с MODY2 проведен эугликемический гиперинсулинемический клемп-тест, в результате которого у обоих подтверждена умеренно выраженная инсулинорезистентность (М-индекс — 2,46 и 2,7).

У 1 пациента с MODY2 (мутация в гене *GCK* р.Е256К) был выявлен экстремально высокий уровень инсулина натощак и в ходе ПГТТ: исходно — 321,3 мкЕ/мл, 60-й минуте — 442,1 мкЕ/мл, 120-й минуте — 439,6 мкЕ/мл; уровень С-пептида составил соответственно 2,9, 8,5 и 9,1 нг/мл. Уровень гликемии натощак составил 6,5 ммоль/л, на 60-й минуте — 11,5 ммоль/л и на 120-й минуте — 8,9 ммоль/л. Выявлена инсулинорезистентность (индекс Каро 0,02 (норма более 0,3), $HOMA - 92,82$ (норма менее 3,4), Матсуда — 0,2, норма более 3,4). По данным эугликемического гиперинсулинемического клемп-теста, также выявлена умеренно выраженная инсулинорезистентность (М-индекс=2,7). При статистической обработке данные ПГТТ этого пациента были исключены из общей группы пациентов с MODY2. У родителей мутаций в гене *GCK* не выявлено.

Глюкозурия при MODY2 не выявлялась, при MODY3 отмечалась у 6 пациентов (31,6%), при этом у 5 из них уровень HbA_{1c} находился в диапазоне 5,7—7,7%, а у 1 пациентки на фоне декомпенсации СД составил 11,6%. У одного пробанда нарушения углеводного обмена выявлены спустя 7 лет от появления глюкозурии.

Результаты молекулярно-генетического исследования

В гене *GCK* выявлена 51 мутация, в том числе 30 ранее не описанных; в большинстве случаев мутации выявлялись однократно (табл. 3).

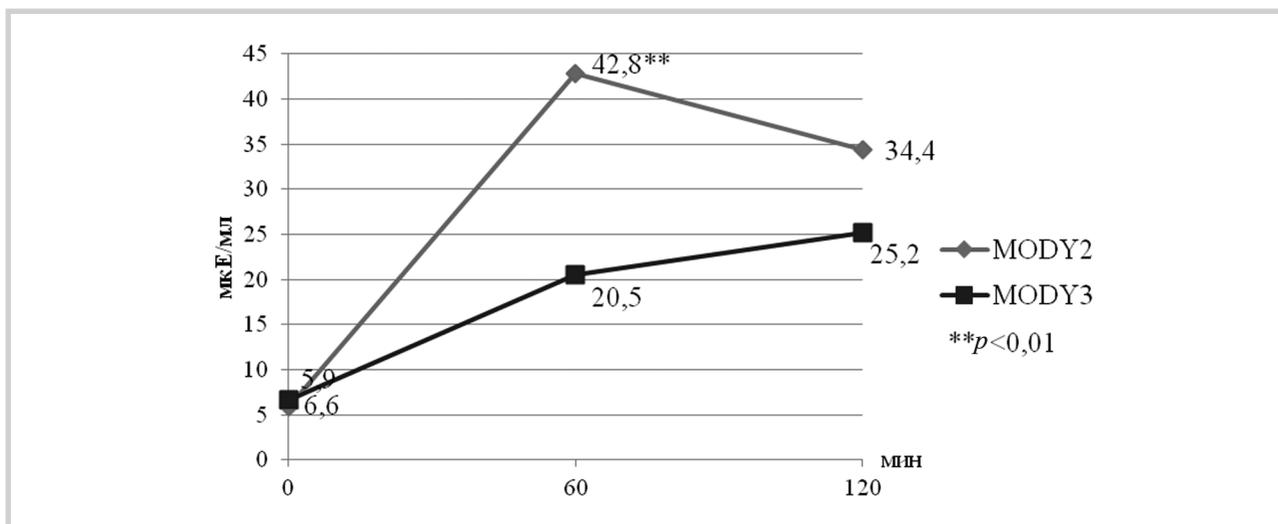


Рис. 3. Секретия инсулина у детей с MODY2 и MODY3.

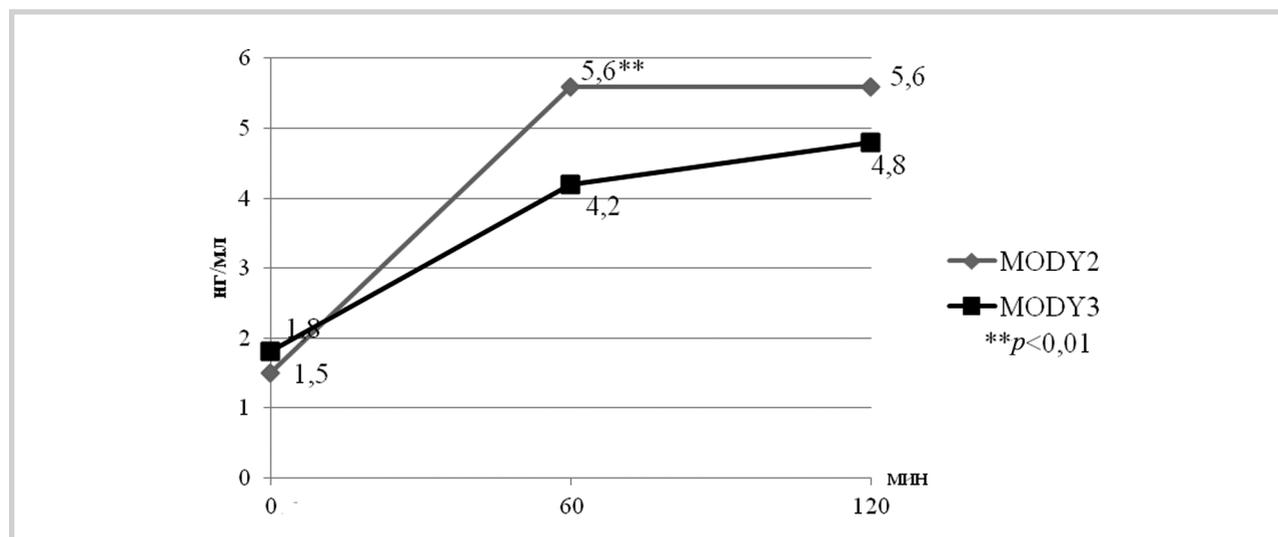


Рис. 4. Секретия С-пептида у детей с MODY2 и MODY3.

Таблица 2. Результаты ПГТТ у пациентов с MODY2 и MODY3

Показатель	MODY2	MODY3	p
Глюкоза 0 мин, ммоль/л	6,6 (6,0; 7,0)	5,5 (5,0; 6,8)	<0,05
Глюкоза 60 мин, ммоль/л	11,2 (9,5; 12,8)	14,2 (11,8; 14,9)	<0,01
Глюкоза 120 мин, ммоль/л	9,4 (8,3; 10,9)	14,6 (12,4; 15,4)	<0,01
Инсулин 0 мин, мкЕ/мл	5,9 (3,6; 9,0)	6,6 (4,9; 9,3)	>0,05
Инсулин 60 мин, мкЕ/мл	42,8 (25,6; 60,0)	20,5 (16,5; 39,8)	<0,01
Инсулин 120 мин, мкЕ/мл	34,4 (22,4; 51,0)	25,2 (18,8; 39,0)	>0,05
С-пептид 0 мин, нг/мл	1,5 (1,0; 1,9)	1,8 (1,5; 2,1)	>0,05
С-пептид 60 мин, нг/мл	5,6 (4,1; 7,4)	4,2 (2,9; 5,2)	<0,05
С-пептид 120 мин, нг/мл	5,6 (4,3; 7,8)	4,8 (4,1; 5,7)	>0,05

В гене *HNF1α* выявлено 12 мутаций, в том числе 4 ранее не описанных, наиболее частая мутация p.R291fs выявлена у 5 (27,8%) пробандов (табл. 4).

Терапия

Пациенты с MODY2 реже получали сахароснижающую терапию, чем пациенты с MODY3 (рис. 5).

Верификация диагноза позволила снизить долю пациентов, получающих инсулин в обеих группах: у пациентов с MODY2 с 11,3 до 4,4% ($p > 0,05$), у пациентов с MODY3 с 27,8 до 5,6% ($p > 0,05$) и увеличить долю пациентов с MODY3, получающих препараты сульфонилмочевины (СМ) с 11,1 до 61,1% ($p < 0,01$). Доза инсулина при MODY2 составляла 0,2—0,4 ед/кг/сут,

Таблица 3. Спектр выявленных мутаций в гене GSK

Экзон	Мутация	Тип мутации	Описание мутации ранее	Количество пробандов
2	p.D29fsdelA	Сдвиг рамки считывания	Не описана	1
	p.M34R	Миссенс	Не описана	1
	p.R36W	Миссенс	[8]	2
	p.R43H	Миссенс	[9]	1
	p.G44S	Миссенс	[10]	3
	p.V55G	Миссенс	Не описана	1
	p.V55A	Миссенс	Не описана	1
3	p.G72R	Миссенс	[11]	1
	p.G80S	Миссенс	[12]	1
	p.T82P	Миссенс	Не описана	1
	p.A114P	Миссенс	Не описана	1
4	p.C137R	Миссенс	[13]	1
	p.F150Y	Миссенс	Не описана	1
	p.S151delS	Делеция трех нуклеотидов, приводящая к делеции одной аминокислоты	Не описана	1
5	p.E157K	Миссенс	[14]	1
	p.V182M	Миссенс	[15]	1
	p.L185V	Миссенс	Не описана	1
	p.R186L	Миссенс	Не описана	1
	p.R186fsdelA	Миссенс	Не описана	1
	p.A188T	Миссенс	[16]	2
	p.R191W	Миссенс	[17]	3
	p.T206M	Миссенс	[18]	2
	p.S212delS	Делеция трех нуклеотидов, приводящая к делеции одной аминокислоты	Не описана	1
	p.C220X	Нонсенс	Не описана	1
7	p.E221K	Миссенс	[12]	1
	p.V226M	Миссенс	[13]	1
	p.G249fsG	Сдвиг рамки считывания	Не описана	1
	p.E256K	Миссенс	[19]	2
	p.G258C	Миссенс	Не описана	2
	p.G261R	Миссенс	[13,14]	3
	p.E265K	Миссенс	Не описана	1
	p.Y273N	Миссенс	Не описана	1
	p.Y273D	Миссенс	Не описана	1
	p.D274N	Миссенс	Не описана	1
8	p.G294D	Миссенс	[15]	1
	p.G299D	Миссенс	Не описана	1
	p.L307F	Миссенс	Не описана	1
	p.L324P	Миссенс	[20]	1
9	p.C365R	Миссенс	Не описана	1
	p.C371Y	Миссенс	[15]	1
	p.C372X	Нонсенс	Не описана	2
	p.S383P	Миссенс	Не описана	1
	p.S383L	Миссенс	[21]	1
	p.T405I	Миссенс	[15]	1
	p.V406A	Миссенс	Не описана	1
10	p.R422G	Миссенс	Не описана	1
	p.K420X	Нонсенс	Не описана	1
	p.E440fsdelTCGAG	Сдвиг рамки считывания	Не описана	1
интрон				
6	int6+2T>G		Не описана	1
8	int8+5G>A		Не описана	1

Таблица 4. Спектр выявленных мутаций в гене *HNF1α*

Экзон	Аминокислотная замена	Тип мутации	Описание мутации ранее	Количество пробандов
1	p.D45fs	Сдвиг рамки считывания	Не описана	1
2	p.V119G	Миссенс	Не описана	1
	p.Y122C	Миссенс	[22]	1
	p.R131W	Миссенс	[23]	2
	p.R159Q	Миссенс	[22]	1
3	p.R203C	Миссенс	[24]	1
	p.R229X	Нонсенс	[24]	1
	p.R229Q	Миссенс	[25]	1
4	p.S249X	Нонсенс	Не описана	1
	p.P291fs	Сдвиг рамки считывания	[26]	5
6	p.S335X	Нонсенс	Не описана	1
	p.R379fs	Сдвиг рамки считывания	[26]	1
7	p.P447L	Миссенс	[26]	1

Таблица 5. Примеры перевода пациентов с MODY3 на препараты СМ

Показатель	Пациент №1	Пациент №2	Пациент №3	Пациент №4	Пациент №5
Мутация	R229X	Pro291fsC	V119G	Pro291fsC	Pro291fsC
Терапия до назначения препаратов СМ	Инсулин 0,13 ед/кг/сут	Инсулин 0,22 ед/кг/сут	Диета	Метформин 1000 мг/сут	Метформин 1000 мг/сут
Длительность заболевания, годы	6	3,5	1	2	4
HbA _{1c} до перевода, %	11,6	7,1	8,1	9,7	7,3
Препарат (суточная доза)	Гликлазид 60 мг/сут	Глимепирид 1 мг/сут	Гликлазид 0 мг/сут	Глибенкламид 10,5 мг/сут	Глимепирид 1 мг/сут
HbA _{1c} после перевода, %	8,5	6,1	6,6	6,3	6,0

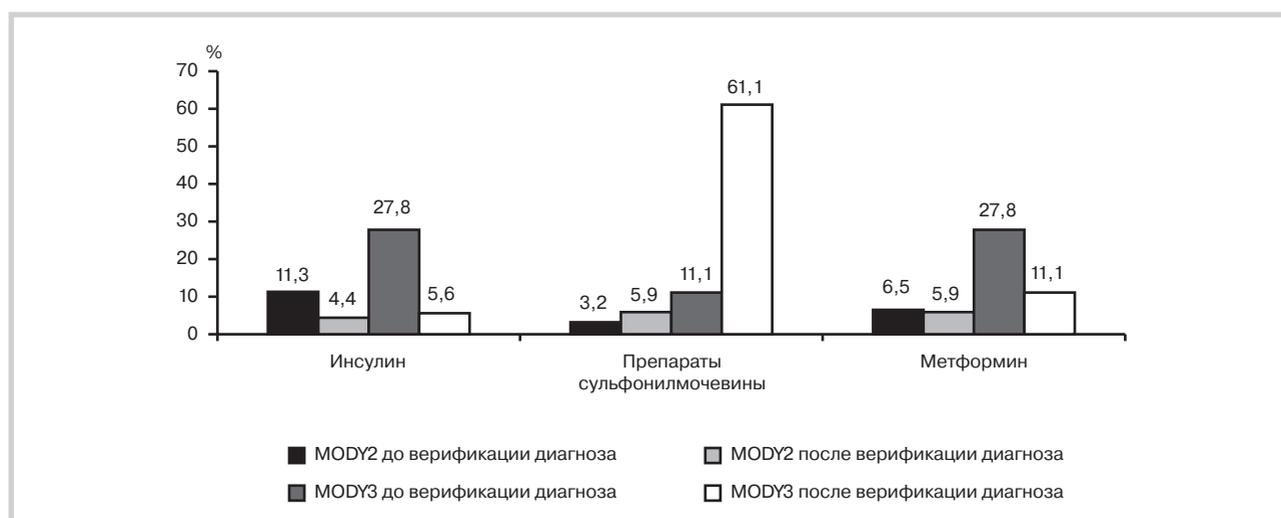


Рис. 5. Терапия пациентов до и после верификации диагноза.

при MODY3 — 0,1—0,2 ед/кг/сут. При переводе на СМ отмечалось снижение уровня HbA_{1c} (см. табл. 5). Представленные данные демонстрируют важность нозологической идентификации СД для назначения эффективной терапии.

Семейный анамнез

Нарушения углеводного обмена у одного или обоих родителей выявлены в 87,1% случаев при

MODY2 и в 94,4% — при MODY3 ($p>0,05$). При MODY2 нарушения углеводного обмена у матерей выявлены в 46,8% случаев, при MODY3 — в 55,5% ($p>0,05$); у отцов — в 30,6 и 38,9% случаев соответственно ($p>0,05$). При MODY2 в 9,7% случаев нарушения углеводного обмена выявлены у обоих родителей. Медиана возраста диагностики при MODY3 [24 года (18,5; 35,25)] ниже, чем при MODY2 [32 года (27; 37)] ($p<0,05$). СД у родителей был диагностиро-

Таблица 6. Анализ нарушений углеводного обмена и терапии родителей пробандов

Клинико-лабораторный показатель	MODY2	MODY3	<i>p</i>
Возраст диагностики, годы	32 (27; 37)	24 (18,5; 35,3)	0,011
Нарушения углеводного обмена у одного из родителей, %, из них:			
СД, %	87,1	94,4	>0,05
Нарушение гликемии натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе, %	33,6	83,2	<0,01
Гестационный сахарный диабет, %	32,5	0	<0,01
Выявлены активно, %	16,2	5,6	>0,05
Нарушения углеводного обмена:			
у матери, %	4,8	5,6	>0,05
у отца, %	46,8	55,5	>0,05
у обоих родителей, %	30,6	38,9	>0,05
Терапия:			
инсулин, %	9,7	—	>0,05
пероральные сахароснижающие препараты, %	1,9	58,8	<0,01
не получали медикаментозную терапию, %	20,3	35,3	>0,05
	77,8	5,9	<0,01

ван в 33,5 и 83,2% случаев, гестационный СД — в 16,2 и 5,6% при MODY2 и MODY3 соответственно. При MODY2 у 32,3% родителей отмечались нарушения гликемии натощак и/или нарушение толерантности к углеводам, которые не встречались при MODY3. При активном обследовании родителей нарушения углеводного обмена выявлены в 4,8% случаев при MODY2 и 5,6% — при MODY3.

Родители пациентов с MODY3 чаще получали сахароснижающую терапию в 94,1% [в 58,8% — инсулин (0,4 ед/кг/сут), в 23,5% — СМ], чем родители пациентов с MODY2 — в 22,2% [в 1,9% — инсулин (0,2 ед/кг/сут)] (табл. 6). После верификации диагноза MODY3 в двух случаях родители были переведены с инсулина на препараты СМ (глибенкламид 5,25 мг/сут, гликлазид 30 мг/сут) спустя 5 и 10 лет от диагностики СД; еще в 2 случаях они отказались от назначения СМ в связи с гипогликемиями при их назначении в анамнезе.

Обсуждение

В настоящее время считается, что на долю моногенного СД приходится 1—4% всех форм СД среди детей и подростков [4—6]. MODY является одной из наиболее распространенных форм моногенного СД. К данной форме относят неиммунные случаи СД с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которых лежат мутации в различных генах. Клиническая картина MODY вариабельна как среди подтипов, так и внутри каждого из них: от бессимптомного носительства мутации до инсулинопотребного СД. Наиболее распространенными и изученными являются MODY2 и MODY3. Впервые в России обзор литературы, посвященный MODY, опубликован в 2000 г. [27]. Распространенность MODY в России неизвестна, в настоящее время описаны небольшие группы пациентов с данным

типом СД: первые случаи MODY2 описаны в 2009 г. в 5 семьях с СД [28], 9 случаев MODY3 выявлены в 3 семьях [29], опубликован анализ 18 пробандов с MODY3 [30], а также описаны отдельные клинические случаи [31, 32]. Наше исследование является наиболее крупным из представленных ранее.

Развитие MODY2 обусловлено инактивирующими мутациями в гене *GCK*. Связь между такими мутациями и развитием дисфункции β -клеток описана в 1992 г. [33], к 2009 г. было описано 620 мутаций в данном гене [15]. Ген *GCK* расположен на 7 хромосоме, состоит из 12 экзонов, экспрессируется в поджелудочной железе, печени, головном мозге, эндокринных клетках кишечника [34] и кодирует глюкокиназу — ключевой регуляторный фермент β -клеток, катализирующий первую реакцию гликолитического метаболического пути и обеспечивающего фосфорилирование глюкозы. Глюкокиназа играет важнейшую роль в регуляции секреции инсулина, она является связующим звеном между уровнем гликемии и началом секреции инсулина, ее также называют сенсором глюкозы в β -клетках (скорость фосфорилирования глюкозы в клетках изменяется в зависимости от концентрации глюкозы в крови) [35]. Гетерозиготные инактивирующие мутации в *GCK* приводят к повышению уровня гликемии, при котором секретруется инсулин, что является основной причиной гипергликемии при MODY2 [36]. В гене *GCK* не выявлено частых мутаций, каждая из них выявлена преимущественно в одной семье. Мы выявили 30 ранее неописанных мутаций, причем мутация p.C372X была идентифицирована у двух пробандов с СД.

Причиной MODY3 являются мутации в гене *HNF1 α* . В 1996 г. К. Yamagata и соавт. [22] впервые сообщили, что ген *HNF1 α* , кодирующий транскрипционный фактор HNF1A, ассоциирован с развитием MODY3 [26]. Ген *HNF1 α* картирован на q плече

12 хромосомы и состоит из 10 экзонов, кодирующих 631 аминокислоту. Он экспрессируется в различных тканях, таких как печень, почки, кишечник, поджелудочная железа [37]. В поджелудочной железе HNF1A участвует в эмбриональном развитии островков [38], а в зрелых β -клетках регулирует экспрессию множества генов, участвующих в метаболизме и транспорте глюкозы (в том числе, путем регуляции пируваткиназы, переносчика глюкозы GLUT2), а также регулирует экспрессию гена инсулина и ключевые ферменты метаболизма глюкозы в митохондриях [38–40]. Наиболее часта мутация p.P291fs в полицитозинном тракте [41]. В нашем исследовании также наиболее частой была данная мутация, выявленная в 27,8% случаев.

В разных популяциях соотношение MODY2 и MODY3 различно. Среди взрослого населения, как правило, преобладает MODY3 [42]. В Польше частота MODY2 составляет 83% всех случаев моногенного СД [6], в США среди пациентов в возрасте до 20 лет на долю MODY2 приходится 30% всех случаев MODY, на долю MODY3 — 55% [4], в Норвегии частота MODY2 составляет 35%, MODY3 — 58% [5]. В нашем исследовании MODY2 в детском и подростковом возрасте встречался в 3,4 раза чаще, чем MODY3.

По данным литературы [43], медиана возраста диагностики MODY3 составляет 18–25 лет. У детей с мутацией в гене *HNF1 α* до 10 лет, как правило, нарушений углеводного обмена не выявляется. В нашем исследовании медиана возраста диагностики нарушений углеводного обмена составила 11,8 года. По данным литературы [44], в дебюте СД у пациентов с MODY3 чаще отмечается нормогликемия натощак, при проведении ПГТТ — подъем гликемии на 4,5 ммоль/л и больше. Уровень гликемии натощак постепенно возрастает по мере прогрессирования заболевания [45].

У носителей инактивирующих мутаций в гене *GCK* гипергликемия натощак определяется уже с рождения, но степень нарушения углеводного обмена с возрастом не прогрессирует [46]. В нашей группе MODY2 у 13,4% пациентов нарушения углеводного обмена диагностировались в возрасте до 1 года, также без выраженного прогрессирования степени нарушений углеводного обмена. Учитывая это, можно предполагать, что соотношение двух подтипов диабета среди лиц старше 18 лет будет смещаться в сторону MODY3. Важную роль в определении соотношения подтипов MODY играют критерии отбора пациентов для проведения молекулярно-генетического исследования. При включении пациентов со степенью нарушения углеводного обмена, соответствующей критериям диагноза СД, многие случаи MODY2 не будут верифицированы. Показано, что предполагаемая распространенность MODY2 сильно занижена. Из 5500 беременных

женщин у 390 с уровнем гликемии натощак более 5,1 ммоль/л, проведено исследование гена *GCK*. У 4 женщин выявлена мутация, что позволило заключить, что MODY2 встречается чаще, чем считалось ранее, а распространенность его составляет предположительно 1:1000 населения [47].

Недооценка встречаемости MODY связана прежде всего с его мягким течением. По нашим данным, клинические проявления СД (полиурию, полидипсию) у детей с MODY2 встречались лишь в 8,1% случаев, а при MODY3 — в 16,7%. Снижения массы тела, кетоза отмечено не было. Несмотря на то что у пациентов с MODY2 был ниже уровень HbA_{1c} и стимулированный уровень гликемии в ходе ПГТТ, уровень гликемии натощак у них был выше, чем у пациентов с MODY3. Степень нарушения углеводного обмена при MODY2 не соответствовала ни одному из критериев диагностики СД (уровень HbA_{1c}, уровень гликемии натощак и на 120 мин ПГТТ) у 22,4% детей и подростков, тогда как при MODY3 у всех пациентов был диагностирован СД. При отсутствии данных о наличии СД у родителей активное обследование позволило диагностировать нарушения углеводного обмена в 4,8% случаев при MODY2 и в 5,6% — при MODY3. Степень этих нарушений при MODY3 чаще соответствовала критериям СД, чем при MODY2.

Секреция С-пептида и инсулина у пациентов с MODY2 была выше чем у пациентов с MODY3, что объясняется более глубоким дефектом функции β -клеток при MODY3. Инсулинорезистентность по индексу HOMA была выявлена у 11,7% пациентов с MODY2 ($n=8$), у 2 из которых отмечалось ожирение, и у 2 (11,1%) пациентов с MODY3 (ожирение во всех случаях). У пациентов с MODY3 инсулинорезистентность могла быть обусловленной сопутствующим ожирением, хотя такое объяснение применимо не всегда [48]. У пациентов с MODY2 без ожирения инсулинорезистентность можно объяснить особенностями глюконеогенеза в печени и секрецией глюкагона. В небольшом исследовании E. Guenat [49] показано, что в ответ на гипогликемию концентрация глюкагона у пациентов с MODY2 превышает таковую у здоровых людей, пороговая концентрация глюкозы в крови, при которой секретируется глюкагон, была на 22% выше, чем у здоровых людей, продукция глюкозы печенью регистрировалась при более высоких показателях гликемии, чем у здоровых людей. Таким образом, при MODY2 отмечается ранний контррегуляторный ответ на гипогликемию (повышение секреции глюкагона, активация глюконеогенеза в печени). По мнению автора, это объясняется сниженной активностью глюкокиназы в чувствительных к глюкозе клетках центральной нервной системы. В нашем исследовании у 2 пациентов с MODY2 умеренная инсулинорезистентность была подтверждена при поведении гиперинсулине-

мического нормогликемического клемп-теста, причем у 1 пациента при экстремально высоких показателях инсулина.

Как показывают клинические исследования, примерно у 80% взрослых пациентов с моногенным СД диагностируется СД1 или СД2 [3]. В детском возрасте повышение гликемии у пациентов с MODY нередко расценивают как дебют СД1 и назначают терапию инсулином, которая не улучшает показатели гликемии при MODY2 и не является терапией выбора при MODY3, хотя является инвазивной для пациентов. В нашей группе пациентов до верификации диагноза терапия инсулином при MODY2 началась в 11,3% случаев, при MODY3 — в 27,8%. У 5,3% пациентов с MODY2 терапия инсулином была продолжена после верификации диагноза в связи с ухудшением показателей гликемии при отмене инсулина. Его назначение в большинстве случаев MODY2 не влияет на средний уровень HbA_{1c} [50].

У пациентов с MODY3 отмечается гиперчувствительность к препаратам СМ. Уровень гликемии натощак у них при назначении СМ снижается в 5,2 раза эффективнее, чем при назначении метформина; гликлазид при MODY3 оказывается в 3,2 раза эффективнее, чем при СД2 [51]. Пациенты с первоначальным диагнозом СД1, получающие инсулин, могут быть переведены на препараты СМ. В исследовании M. Shepherd и соавт. [52] 79% пациентов с ранее диагностированным СД1 после выявления мутации в гене *HNF1 α* были переведены с инсулина на гликлазид; через 39 мес они в 71% случаев оставались без терапии инсулина, медиана HbA_{1c} составила 6,9%. В нашем исследовании у 5 детей с MODY3 отмечалось снижение уровня HbA_{1c} на фоне терапии препаратами СМ. У родителей аналогичный перевод был успешным спустя 5–10 лет после дебюта СД. Учитывая прогрессирующую недостаточность β -клеток, у некоторых пациентов препараты СМ со временем теряют эффективность и возникает потребность в инсулинотерапии. Один из родителей с MODY3 в 32 года был переведен с глибенкламида на инсулин в связи с развившимися осложнениями СД.

Анализ результатов собственного исследования и данных литературы показывает сложность клинической дифференциальной диагностики между наиболее распространенными подтипами MODY и важность молекулярно-генетической верификации диагноза. Мы описали достаточно четкие клинические различия разных подтипов MODY, которые могут быть использованы для направления пациентов на молекулярно-генетическое исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:3-12.
doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x.

Выводы

1. Среди детей с нарушениями углеводного обмена, не укладывающимися в критерии диагностики СД1, мягким течением заболевания без инсулинопотребности или с потребностью менее 0,4 ед/кг/сут в течение более 2 лет и с сохранной функцией β -клеток, MODY2 и MODY3 выявлены в 47,3% случаев (MODY2 в 3,4 раза чаще, чем MODY3).

2. Гипергликемия натощак более характерна для MODY2: диабетический уровень гликемии или нарушение гликемии натощак определялись в 87,9% случаев против 41,2% таких случаев при MODY3. Уровень гликемии в ходе ПГТТ был ниже диабетических значений у 78,4% детей и подростков с MODY2 и достигал диабетических значений у всех пациентов с MODY3.

3. Наличие ожирения и инсулинорезистентности не исключает диагноз MODY. Ожирение встречалось в 8,6% случаев при MODY2 и в 33,3% — при MODY3. Инсулинорезистентность выявлялась у 11,7% пациентов с MODY2 и у 11,1% — с MODY3.

4. Глюкозурия при MODY3 выявляется даже при компенсации углеводного обмена и отсутствует при MODY2.

Благодарности

Авторы благодарят всех детских эндокринологов страны, которые заподозрили у своих пациентов «сахарный диабет не 1-го типа» и без которых данное исследование было бы невозможным.

Конфликт интересов отсутствует.

Опубликованная работа проведена в рамках реализации научной программы, поддержанной грантом Российского научного фонда № 14-35-00026.

Молекулярно-генетические исследования выполнены в рамках программы помощи детям с эндокринной патологией «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке «Альфа-групп» и фонда «The «CAF» Foundation for Philanthropy Support and Development.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., Петеркова В.А., Дедов И.И.

Сбор и обработка материала — Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., Иванова О.Н., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О.

Статистическая обработка данных — Сечко Е.А.

Написание текста — Кураева Т.Л., Сечко Е.А.

Редактирование — Петеркова В.А., Дедов И.И.

2. Ширяева Т.Ю., Андрианова Е.А., Сунцов Ю.И. «Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков в Российской Федерации (2001–2011 гг.)». // *Сахарный диабет*. 2013;16:3:21-29.

- [Shiryayeva TYu, Andrianova EA, Sunstov YuI. Type 1 diabetes mellitus in children and adolescents of Russian Federation: key epidemiology trends. *Diabetes mellitus*. 2013(3):21-29. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-813.
3. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4.
 4. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in hnf1 α , hnf4a, and glucokinase: results from the search for diabetes in youth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(10):4055-4062. doi: 10.1210/jc.2013-1279.
 5. Irgens HU, Molnes J, Johansson BB, et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian childhood diabetes registry. *Diabetologia*. 2013;56(7):1512-1519. doi: 10.1007/s00125-013-2916-y.
 6. Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631-2635. doi: 10.1007/s00125-012-2621-2.
 7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Ремизов О.В. // *Ожирение*. М.:МИА. 2004;456. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Peterkova VA, Remizov OV. *Obesity*. Moscow: MIA. 2004;456. (In Russ.)].
 8. Hager J, Blanche H, Sun F, et al. Six mutations in the glucokinase gene identified in MODY by using a nonradioactive sensitive screening technique. *Diabetes*. 1994;43(5):730-733. doi: 10.2337/diab.43.5.730.
 9. Lindner TH, Cockburn BN, Bell GI. Molecular genetics of MODY in Germany. *Diabetologia*. 1999;42(1):121-123. doi: 10.1007/s001250051128.
 10. Gragnoli C, Cockburn BN, Chiaramonte F, et al. Early-onset Type II diabetes mellitus in Italian families due to mutations in the genes encoding hepatic nuclear factor 1 α and glucokinase. *Diabetologia*. 2001;44(10):1326-1329. doi: 10.1007/s001250100644.
 11. Lehto M, Wipemo C, Ivarsson SA, et al. High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes. *Diabetologia*. 1999;42(9):1131-1137. doi: 10.1007/s001250051281.
 12. Guazzini B, Gaffi D, Mainieri D, et al. Three novel missense mutations in the glucokinase gene (G80S; E221K; G227C) in Italian subjects with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Hum Mutat*. 1998;12(2):136-136. doi: 10.1002/(sici)1098-1004(1998)12:2<136::aid-humu13>3.3.co;2-m.
 13. Velho G, Blanch, x000E, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*. 1997;40(2):217-224. doi: 10.1007/s001250050666.
 14. Cuesta-Munoz A, Caumo A, Cerutti F, et al. High prevalence of glucokinase mutations in Italian children with MODY. Influence on glucose tolerance, first-phase insulin response, insulin sensitivity and BMI. *Diabetologia*. 2001;44(7):898-905. doi: 10.1007/s001250100530.
 15. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*. 2009;30(11):1512-1526. doi: 10.1002/humu.21110.
 16. Takeda J, Gidh-Jain M, Xu LZ, et al. Structure/function studies of human beta-cell glucokinase. Enzymatic properties of a sequence polymorphism, mutations associated with diabetes, and other site-directed mutants. *J Biol Chem*. 1993;268(20):15200-15204.
 17. Ellard S, Beards F, Allen LIS, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia*. 2000;43(2):250-253. doi: 10.1007/s001250050038.
 18. Bertini C, Maioli M, Fresu P, et al. A new missense mutation in the glucokinase gene in an Italian MODY family. *Diabetologia*. 1996;39(11):1413-1414.
 19. Gidh-Jain M, Takeda J, Xu LZ, et al. Glucokinase mutations associated with non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus have decreased enzymatic activity: implications for structure/function relationships. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(5):1932-1936. doi: 10.1073/pnas.90.5.1932.
 20. McKinney JL, Cao H, Robinson JF, et al. Spectrum of HNF1A and GCK mutations in Canadian families with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Invest Med*. 2004;27(3):135-141.
 21. Barrio R, Bellanné-Chantelot C, Moreno JC, et al. Nine Novel Mutations in Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) Candidate Genes in 22 Spanish Families. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(6):2532-2539. doi: 10.1210/jcem.87.6.8530.
 22. Vaxillaire M. Identification of nine novel mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene associated with maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Hum Mol Genet*. 1997;6(4):583-586. doi: 10.1093/hmg/6.4.583.
 23. Glucksmann MA, Lehto M, Tayber O, et al. Novel Mutations and a Mutational Hotspot in the MODY3 Gene. *Diabetes*. 1997;46(6):1081-1086. doi: 10.2337/diab.46.6.1081.
 24. Yamada S, Tomura H, Nishigori H, et al. Identification of mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Japanese subjects with early-onset NIDDM and functional analysis of the mutant proteins. *Diabetes*. 1999;48(3):645-648. doi: 10.2337/diabetes.48.3.645.
 25. Kaisaki PJ, Menzel S, Lindner T, et al. Mutations in the Hepatocyte Nuclear Factor-1 α Gene in MODY and Early-Onset NIDDM: Evidence for a Mutational Hotspot in Exon 4. *Diabetes*. 1997;46(3):528-535. doi: 10.2337/diab.46.3.528.
 26. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996;384(6608):455-458. doi: 10.1038/384455a0.
 27. Дедов И.И., Ремизов О.В., Петеркова В.А. "Генетическая гетерогенность и клинико-метаболические аспекты сахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием (тип MODY) у детей и подростков". // *Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2000;6:77-88. [Dedov II, Remizov OV, Peterkova V.A. Geneticheskaya geterogennost' i kliniko-metabolicheskie aspekty sakharnogo diabeta s autosomno-dominantnym nasledovaniem (tip MODY) u detey i podrostkov. *Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2000;(6):77-88. (In Russ.)].
 28. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Зубкова Н.А., и др. "MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России". // *Проблемы эндокринологии*. 2009;55:3:3-8. [Dedov II, Zubkova NA, Arbatskaya NY, et al. MODY2: Clinical and molecular genetic characteristics of 13 cases of the disease. The first description of MODY in Russia. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2009;55(3):3-8. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl20095533-7.

29. Зубкова Н.А., Арбатская Н., Петрайкина Е.Е., и др. “Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания”. // *Проблемы эндокринологии*. 2014;1:51-56. [Zubkova NA, Arbatskaya NY, Petruaikina EE, et al. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2014;60(1):51-56. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460151-56.
30. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Иванова О.Н., Петеркова В.А. “MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетическое и клинико-лабораторное исследование”. // *Проблемы эндокринологии*. 2015;3:16-22. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zil'berman LI, et al. MODY3 in the children and adolescents: the molecular-genetic basis and clinico-laboratory manifestations. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2015;61(3):16-22. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201561316-22.
31. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Еремينا И.А., Иванова О.Н., Прокофьев С.А. “Особенности течения MODY3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2-го типа”. // *Сахарный диабет*. 2013;2:88-93. [Kuraeva TL, Sechko EA, Eremina IA, et al. MODY3 in the child with type 2 diabetes mellitus phenotype: case report. *Diabetes mellitus*. 2013;16(2):88-93. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-3762.
32. Емельянов А.О., Созаева Л.С. “Сочетание двух моногенных заболеваний: врожденного ламеллярного ихтиоза и сахарного диабета MODY 2-го типа”. // *Проблемы эндокринологии*. 2013;59:4:28-32. [Emel'ianov AO, Sozaeva LS. The combination of two monogenic diseases, congenital lamellar ichthyosis and type 2 MODY diabetes mellitus. *Probl Endokrinol. (Mosk)*. 2013;59(4):28-32. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201359428-32.
33. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*. 1992;356(6365):162-164. doi: 10.1038/356162a0.
34. Jetton TL, Liang Y, Pettepher CC, et al. Analysis of upstream glucokinase promoter activity in transgenic mice and identification of glucokinase in rare neuroendocrine cells in the brain and gut. *J Biol Chem*. 1994;269(5):3641-3654.
35. Matschinsky FM. Regulation of Pancreatic β -Cell Glucokinase: From Basics to Therapeutics. *Diabetes*. 2002;51:Suppl. 3):S394-S404. doi: 10.2337/diabetes.51.2007.S394.
36. Byrne MM, Sturis J, Clément K, et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest*. 1994;93(3):1120-1130. doi: 10.1172/jci117064.
37. Pontoglio M, Barra J, Hadchouel M, et al. Hepatocyte Nuclear Factor 1 Inactivation Results in Hepatic Dysfunction, Phenylketonuria, and Renal Fanconi Syndrome. *Cell*. 1996;84(4):575-585. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81033-8.
38. Shih DQ, Stoffel M. Dissecting the transcriptional network of pancreatic islets during development and differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(25):14189-14191. doi: 10.1073/pnas.251558998.
39. Wang H. Dominant-negative suppression of HNF-1 α function results in defective insulin gene transcription and impaired metabolism-secretion coupling in a pancreatic β -cell line. *The EMBO Journal*. 1998;17(22):6701-6713. doi: 10.1093/emboj/17.22.6701.
40. Shih DQ, Screenan S, Munoz KN, et al. Loss of HNF-1 Function in Mice Leads to Abnormal Expression of Genes Involved in Pancreatic Islet Development and Metabolism. *Diabetes*. 2001;50(11):2472-2480. doi: 10.2337/diabetes.50.11.2472.
41. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, et al. Mutations in the Genes Encoding the Transcription Factors Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha and 4 Alpha in Maturity-Onset Diabetes of the Young and Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Hum Mutat*. 2013;34(5):669-685. doi: 10.1002/humu.22279.
42. Owen KR. RD Lawrence Lecture 2012 Assessing aetiology in diabetes: how C-peptide, CRP and fucosylation came to the party! *Diabet Med*. 2013;30(3):260-266. doi: 10.1111/dme.12038.
43. Harries LW. Isomers of the TCF1 gene encoding hepatocyte nuclear factor-1 alpha show differential expression in the pancreas and define the relationship between mutation position and clinical phenotype in monogenic diabetes. *Hum Mol Genet*. 2006;15(14):2216-2224. doi: 10.1093/hmg/ddl147.
44. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*. 2014;45(3):427-435. doi: 10.1007/s00125-001-0770-9.
45. Juszczak A, Owen K. Identifying subtypes of monogenic diabetes. *Diabetes Management*. 2014;4(1):49-61. doi: 10.2217/dmt.13.59.
46. Lin X, Steele AM, Wensley KJ, et al. Use of HbA1c in the Identification of Patients with Hyperglycaemia Caused by a Glucokinase Mutation: Observational Case Control Studies. *PLoS One*. 2013;8(6):e65326. doi: 10.1371/journal.pone.0065326.
47. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, et al. The 0.1% of the Population With Glucokinase Monogenic Diabetes Can Be Recognized by Clinical Characteristics in Pregnancy: The Atlantic Diabetes in Pregnancy Cohort. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1230-1236. doi: 10.2337/dc13-2248.
48. Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, et al. Clinical Characteristics and Diagnostic Criteria of Maturity-Onset Diabetes Of The Young (MODY) due to Molecular Anomalies of the HNF1A Gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):E1346-E1351. doi: 10.1210/jc.2011-0268.
49. Guenat E, Seematter G, Philippe J, et al. Counterregulatory responses to hypoglycemia in patients with glucokinase gene mutations. *Diabetes Metab*. 2000;26(5):377-384.
50. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia*. 2013;57(1):54-56. doi: 10.1007/s00125-013-3075-x.
51. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *The Lancet*. 2003;362(9392):1275-1281. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14571-0.
52. Shepherd M, Shields B, Ellard S, et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabet Med*. 2009;26(4):437-441. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02690.x.