

MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетическая основа и клиничко-лабораторные проявления

Е.А. СЕЧКО^{1*}, проф. Т.Л. КУРАЕВА^{1,2}, к.м.н. Л.И. ЗИЛЬБЕРМАН^{1,2}, к.б.н. О.Н. ИВАНОВА², член-корр. РАН В.А. ПЕТЕРКОВА^{1,2}

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; ²ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия

Исследование гена *HNF1A* было проведено у 121 ребенка с подозрением на неиммунную форму диабета. Диагноз MODY3 верифицирован у 18 (14,9%) пробандов. Нарушения углеводного обмена у одного из родителей выявлены в 94,5%. У пробандов возраст выявления нарушения углеводного обмена составил 11,65 года (9,8; 14,6), клинические проявления сахарного диабета были в 16,7%: уровень гликемии натощак — 7,5 ммоль/л (7,0; 8,5), HbA_{1c} — 6,6% (6,5; 7,7), в 66,7% — в анамнезе глюкозурия. В 33,3% случаев выявлено ожирение. Нормальный уровень гликемии натощак и уровень HbA_{1c} ниже диагностического определялся в 22,2%. При ОГТТ уровень гликемии достигал диабетических значений в 100% при сохранной секреции инсулина. У пациентов выявлены аутоантитела в низком титре — в 20% GADa и в 22,2% IA-2. Наиболее частая мутация — p.P291fs.

Ключевые слова: MODY3, *HNF1A*, моногенный диабет, дети, подростки.

MODY3 in the children and adolescents: the molecular-genetic basis and clinico-laboratory manifestations

E.A. SECHKO¹, T.L. KURAEVA^{1,2}, L.I. ZIL'BERMAN^{1,2}, O.N. IVANOVA², V.A. PETERKOVA^{1,2}

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

The present study of *HNF1A* gene involved 121 children suspected to have the nonimmune-mediated form of diabetes mellitus. Diagnosis of MODY3 was verified in 18 (19.4%) probands. Disturbances of carbohydrate metabolism in one of the parents were documented in 94.5% of the cases. Metabolic disorders were revealed in the probands at the mean age of 11.65 years (9.8; 14.6), the clinical manifestations of diabetes mellitus (DM) were apparent in 16.7% of the children, the fasting blood glucose level was 7.5 mmol/l, HbA_{1c} 6.6% (6.5; 7.7), 66.7% of the children had a history of glucosuria and 33.3% suffered obesity. The normal fasting blood glucose and HbA_{1c} levels were found in 22.2% of the children. In 100% of the cases, results of OGTT suggested diabetes despite insulin secretion. Low titers of anti-GAD and anti-IA2 antibodies were detected in 20.0 and 22.2% of the children respectively. The most common mutation was p.P291fs.

Keywords: MODY3, *HNF1A*, monogenic diabetes, children, adolescents.

doi: 10.14341/probl201561316-22

Термин MODY (maturity-onset diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых лиц) был впервые использован R. Tattersall в 1974—1975 гг. для описания наследственной инсулиннезависимой формы сахарного диабета (СД) [1, 2]. Однако еще в 1960 г. сообщалось о мягком, бессимптомном течении СД у детей, подростков и молодых людей без ожирения, при котором выявлялась нарушенная толерантность к глюкозе, показатели гликемии улучшались или нормализовывались при назначении препаратов сульфонилмочевины (СМ) [3].

MODY представляет 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.

Распространенность MODY достоверно неизвестна. Предположительно, на долю моногенных форм СД приходится приблизительно 0,65—2% от всех форм СД, однако эта цифра, вероятнее всего,

занижена [4—6]. К настоящему времени известно 13 форм MODY, наиболее распространенными являются MODY1, MODY2, MODY3, которые обусловлены мутациями в генах ядерного фактора гепатоцитов 4A (*HNF4A*), глюкокиназы (*GCK*) и ядерного фактора гепатоцитов 1A (*HNF1A*) соответственно, на долю этих форм приходится до 99% всех случаев MODY [6]. MODY3 — одна из наиболее распространенных форм MODY. В Великобритании частота MODY3 составляет 52% от всех подтипов MODY [6]. В США среди пациентов в возрасте до 20 лет на долю MODY1—3 приходится 1,2% от всех случаев СД, из них 55% — MODY3, 30% — MODY2, 15% — MODY1 [7]. Диагностика моногенного диабета достаточно сложна, нередко он скрывается под масками СД1 в стадии полной или частичной ремиссии или СД2 [4, 5, 8, 9]. По данным В. Shields и соавт. [6], только у 50% пациентов с генетически подтвержденным MODY течение СД укладывалось в его классические критерии. Абсолютным диагностиче-

ским критерием MODY3 является выявление мутаций в гене *HNF1A*.

В отечественной литературе [10, 11] имеются только единичные описания нескольких семей с MODY3.

Цель исследования — изучить молекулярно-генетические и клинико-лабораторные характеристики MODY3 у детей и подростков в Российской популяции.

Материал и методы

Молекулярно-генетическое исследование гена *HNF1a* было проведено у 121 ребенка, клинически интерпретированных как «сахарный диабет не 1-го типа». Критерии отбора: мягкая манифестация СД, длительный период клинико-лабораторной ремиссии (отсутствие или потребность в инсулине менее 0,4 ед/кг), сохранная секреция С-пептида при длительности заболевания более 2—3 лет и/или отягощенная наследственностью по СД по аутосомно-доминантному типу. Критерии исключения: наличие одного или нескольких видов аутоантител в значимом титре с быстрым развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, наличие синдромальных форм СД. В настоящей статье представлен анализ пациентов с мутациями в гене *HNF1a*.

Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ (зав. лаб. — к.б.н. О.Н. Иванова) методом прямого секвенирования экзонов 1—10 и примыкающих участков интронов гена *HNF1a*. Геномная ДНК выделялась из периферической крови с помощью наборов QIAamp DNA blood kit («Qiagen», США). С полимеразной цепной реакцией (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).

Пациентам проводился стандартный комплекс клинико-лабораторного обследования: оценивался HbA_{1c} , базальный и стимулированный уровень глюкозы, С-пептида, ИРИ (стандартный глюкозотолерантный тест). Аутоантитела: к островковым клеткам (ICA), инсулиновые (IAA), к глютаматдекарбоксилазе (GADA) и к тирозинфосфатазе (IA2) определялись иммуноферментным методом (enzyme-linked immunosorbent assay — ELISA).

Изучение анамнеза включало возраст манифестации, особенность течения, терапию, наличие других случаев СД в родословной, их диагностику и

лечение. При отсутствии СД у родителей, обоим родителям проводился ОГТТ.

Статистическая обработка проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Office Excel 12.0, IBM SPSS Statistics 20. Данные представлены в виде медианы (25; 75 перцентили). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна—Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Диагноз MODY3 верифицирован молекулярно-генетически у 18 пациентов.

Анамнез манифестации СД у пробандов

Медиана возраста выявления нарушения углеводного обмена составила 11,65 года (9,8; 14,6). Диагностика СД носила случайный характер в 55,5% (их них у 11,1% — выявление глюкозурии в общем анализе мочи; в 22,2% проводилась активно в связи с высокой семейной концентрацией СД; только в 16,7% отмечались клинические проявления СД, в 5,6% дети обследованы по поводу ожирения). Уровень гликемии натощак составлял 7,5 ммоль/л (7,0; 8,5), HbA_{1c} — 6,6% (6,5; 7,7). Глюкозурия выявлена у 44,4% пациентов.

При диагностике СД в 6 (33,3%) случаях был назначен инсулин в дозе 0,1—0,2 ед/кг/сут, в 1 (5,5%) — гликлазид в дозе 30 мг/сут, в 11 (61,2%) — только диета. У 1 пациентки инсулин назначен через 1 год от диагностики СД. Два (11%) пробанда получали инсулин транзиторно, 5 (27,7%) — постоянно в течение 1—5 лет в дозе 0,06—0,2 ед/кг/сут.

Данные обследования. На момент молекулярно-генетической верификации MODY3 длительность заболевания составила 2,1 года (0,9; 3,9), возраст пациентов — 14,2 года (11,7; 16,5), медиана SDS ИМТ составила 1,56 (–0,18; 1,96), HbA_{1c} — 6,4% (6,1; 7,4). Данные ОГТТ представлены в **табл. 1**. Нормальный уровень гликемии натощак выявлен в 4 (22,2%) случаях, уровень HbA_{1c} ниже диагностического также определялся в 4 (22,2%) случаях. В ходе ОГТТ у всех пациентов уровень гликемии соответствовал диабетическим критериям.

Глюкозурия. У 66,7% пробандов в анамнезе была глюкозурия. В 11,1% выявление глюкозурии послужило поводом для обследования пробандов на СД. В одном случае нарушения углеводного обмена были выявлены спустя 7 лет от появления глюкозурии. Аутоантитела GADA, IA2, ICA, IAA (**табл. 2**). GADA определялись в невысоком титре у 3 пациентов из 15, IA2 — у 2 из 9, ICA и IAA были отрицательными у всех.

Молекулярно-генетическое исследование. Наиболее частая мутация — p.P291fs, выявлена у 6 (33,3%) пробандов, p.R131W — у 2 (11,1%), остальные мута-

Таблица 1. Уровень гликемии, ИРИ и С-пептида в условиях ОГТТ у пациентов с MODY3

Время, мин	0	30	60	90	120
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (4,9; 6,25)	9,7 (8,5; 10,6)	14,3 (12,1; 14,9)	14,4 (13,5; 15,7)	15,2 (14,2; 16,4)
С-пептид, нг/мл	1,7 (1,3; 1,9)	2,6 (2,3; 3,8)	3,6 (3,1; 5,0)	4,8 (4,0; 5,8)	4,6 (4,1; 5,7)
ИРИ, Е/л	5,9 (4,7; 7,1)	14,2 (11,7; 30,7)	21,2 (19,1; 35,2)	25,7 (18,4; 31,6)	23 (17,8; 31,8)

Таблица 2. Частота и титр диабетических антител у детей с MODY3

Вид антитела	n (%) с положительным титром	Титр антител, МЕ/л	Число обследованных пациентов, n
GAD	3 (20)	1,2—2,3	15
IA-2	2 (22,2)	16—29	9
ICA	—	—	12
IAA	—	—	10

Таблица 3. Спектр мутаций в гене HNF1A у детей с MODY3

Экзон	Аминокислотная замена	Тип мутации	Описана/не описана	Количество пробандов
1	p.D45fs	Сдвиг рамки считывания	Ранее не описана	1
2	p.V119G	Миссенс	Ранее не описана	1
2	p.Y122C	Миссенс	Ранее описана	1
2	p.R131W	Миссенс	Ранее описана	2
2	p.R159Q	Миссенс	Ранее описана	1
3	p.R203C	Миссенс	Ранее описана	1
3	p.R229X	Нонсенс	Ранее описана	1
3	p.R229Q	Миссенс	Ранее описана	1
4	p.S249X	Нонсенс	Ранее описана	1
4	p.P291fs	Сдвиг рамки считывания	Ранее описана	6
6	p.R379fs	Сдвиг рамки считывания	Ранее не описана	1
7	p.P447L	Миссенс	Ранее описана	1

ции выявлены каждая в одном случае. Спектр выявленных мутаций представлен в **табл. 3**.

Особенности MODY3 у пациентов с ожирением. Частота экзогенно-конституционального ожирения (SDS ИМТ>2) в обследованной группе составила 33,3%. Для оценки влияния экзогенно-конституционального ожирения на течение MODY3 пациенты были разделены на две группы: 1-я группа (n=12) — пациенты с нормальной массой тела, SDS ИМТ -0,04 (-0,61; 1,47), 2-я группа (n=6) — пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением, SDS ИМТ 2,21 (2,0; 2,4). В группе пациентов с ожирением отмечалась достоверно более ранняя диагностика СД, чем в группе с нормальной массой тела: 13,2 года (11,4; 15,4) против 10,4 года (9,6; 11) (p<0,05). На момент диагностики СД уровень HbA_{1c} был сопоставим в обеих группах и составил 6,5% (6,4; 7,3) в 1-й группе и 7% (6,8; 7,5) во 2-й (p>0,05). К моменту молекулярно-генетической верификации выявлено нарастание уровня HbA_{1c} в группе с ожирением до 7,8 (7,4; 7,9) ммоль/л против 6,3 (6,1; 6,5) ммоль/л в группе с нормальной массой (p<0,05).

В группе с ожирением отмечался значимо более высокий уровень гликемии 7,1 ммоль/л (6; 7,8) против 5,0 ммоль/л (4,9; 6,1) (p<0,05) и С-пептида

1,9 нг/мл (1,7; 2,2) против 1,4 нг/мл (1,2; 1,8) (p<0,01) натошак. В условиях ОГТТ уровень гликемии, С-пептида, инсулина значимо не различались, результаты ОГТТ представлены в **табл. 4**.

В 1-й группе в 66,7% пациентам была назначена сахароснижающая терапия (в 58,4% — препараты СМ, в 8,3% — метформин), в 33,3% — диета, во 2-й группе — в 83,3% (50% — препараты СМ, 33,3% — метформин), в 1 (16,7%) случае — только диета.

Семейный анамнез. В 89% у одного из родителей выявлены нарушения углеводного обмена, в одной семье (5,5%) нарушения были выявлены и у отца, и у матери, при этом мутация в гене *HNF1a* выявлена только у матери, в 1 (5,5%) случае при проведении ОГТТ у обоих родителей нарушений углеводного обмена не выявлено, (генетический материал для молекулярно-генетического исследования не был доступен). Тип СД у родителей клинически интерпретировался как СД2 (как правило, без ожирения) в 52,9%, СД1 — в 35,3%, СД у родителей выявлен нами активно в 11,8%. Медиана возраста диагностики СД у родителей — 24 года (20,2; 35,2). В 88,2% родители пациентов получали сахароснижающие препараты (52,9% — инсулин, 29,4% — пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), 5,9%

Таблица 4. Сравнение уровней гликемии, ИРИ и С-пептида в условиях ОГТТ у пациентов с MODY3 с нормальной массой тела и ожирением

Показатель	1-я группа, пациенты с SDS ИМТ <2 (n=12)	2-я группа, пациенты с SDS ИМТ >2 (n=6)	p
Гликемия:			
0 мин, ммоль/л	5,0 (4,9; 6,1)	7,1 (6,0; 7,8)	<0,05
60 мин, ммоль/л	12,3 (11,7; 14,7)	14,7 (14,5; 15,4)	>0,05
120 мин, ммоль/л	15 (14,3; 16,1)	15,3 (14,3; 16,2)	>0,05
С-пептид:			
0 мин, нг/мл	1,4 (1,2; 1,8)	1,9 (1,7; 2,2)	<0,01
60 мин, нг/мл	4,3 (3,5; 5,0)	3,5 (3,3; 5,1)	>0,05
120 мин, нг/мл	4,6 (4,1; 5,3)	5,6 (5,1; 5,9)	>0,05
ИРИ:			
0 мин, ммоль/л	5,9 (4,3; 7,6)	5,9 (4,7; 7,0)	>0,05
60 мин, ммоль/л	21,9 (19,4; 30,8)	20,5 (15,2; 31,4)	>0,05
120 мин, ммоль/л	24,6 (17,8; 38,0)	23,0 (21,4; 24,4)	>0,05

— комбинацию инсулина и ПССП), 11,8% выявленных нами пациентов в терапии не нуждались. В 2 случаях назначение инсулина было связано с частыми гипогликемиями на фоне терапии препаратами СМ. В одном случае инсулинотерапия носила эпизодический характер. Молекулярно-генетическое исследование гена *HNF1A* проведено 6 родителям, из них у 5 диагноз MODY3 был подтвержден. В исследовании только 6 пробандов имели сибсов (у 5 пробандов — по 1 сибсу, у 1 пробанда — 2 сибса), из них обследованы 3 сибса. Нарушения углеводного обмена выявлены у одного сибса, диагноз MODY3 подтвержден молекулярно-генетически. Молекулярно-генетическое исследование, проведенное двум другим сибсам без нарушений углеводного обмена, не выявило мутации в гене *HNF1a*, верифицированной у пробанда и одного из родителей.

Приводим пример родословной одной семьи (см. рисунок).

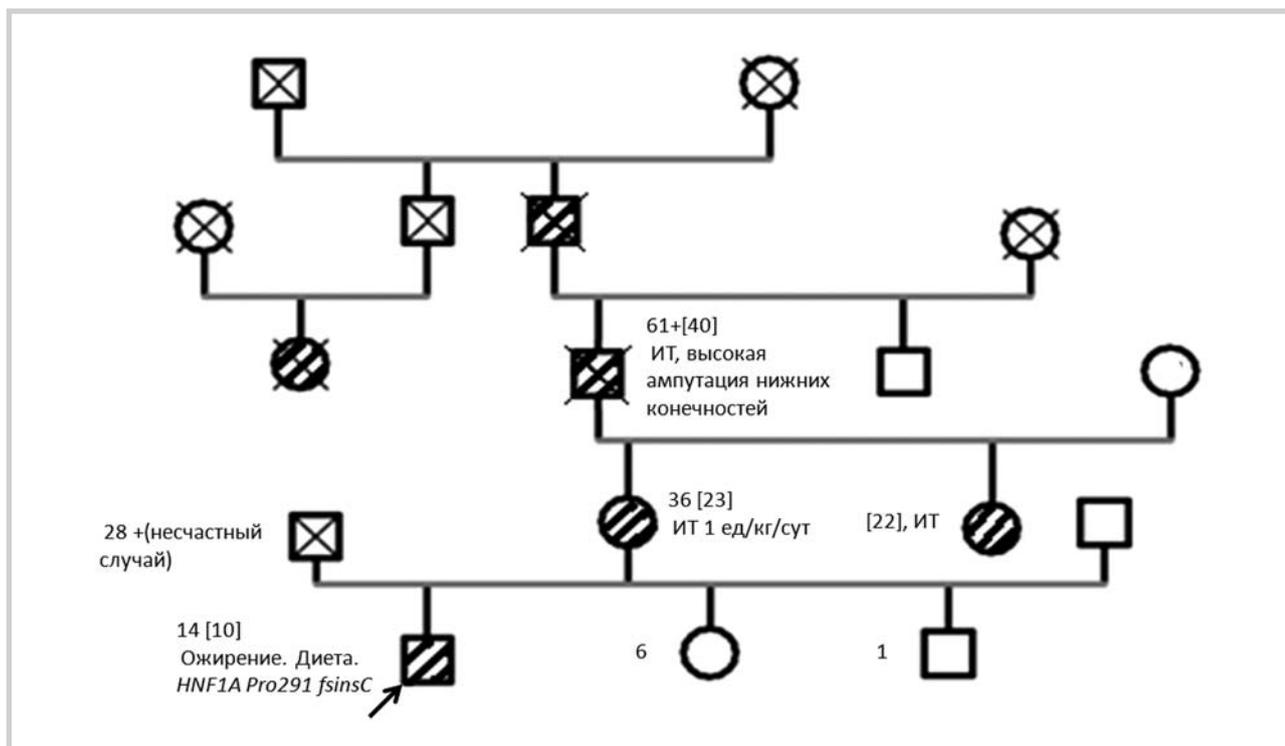
Обсуждение

Цель нашего исследования — провести анализ молекулярно-генетических, клинико-лабораторных особенностей, а также родословных группы пациентов с диагнозом MODY3. Клиническая интерпретация СД была достаточно вариабельной. В 66,7% устанавливался диагноз СД1 или СД2.

Как известно, ген *HNF1A* картирован на q плече 12 хромосомы [13] и состоит из 10 экзонов, кодирующих 631 аминокислоту [14]. В работе I. Vach, M. Yaniv [18] описано 3 изомера *HNF1A*: 5' конец данных изомеров идентичны, HNF1A(A) включает 1—10 экзоны, HNF1A(B) — 1—7 экзоны, HNF1A(C) — 1—6 экзоны. Наиболее частая мутация p.P291fs в полицитозиновом тракте [16]. В нашем исследовании также наиболее частой была мутация p.P291fs, которая выявлена в 33,3% случаев.

В исследовании L. Harries и соавт. [17] показано, что на возраст манифестации влияет расположение мутации в гене *HNF1A*. В семьях с мутациями в первых 6 экзонах (затронута структура всех трех изомеров HNF1A(A), HNF1A(B), HNF1A(C)) медиана возраста диагностики составила 18 лет, у пациентов с мутацией в 7 экзоне (изомеры HNF1A(A), HNF1A(B)) медиана возраста манифестации — 19 лет, с мутацией в 8—10 экзонах — 25,5 года (изомер HNF1A(A)). В нашей группе пациентов отмечается достаточно ранняя диагностика СД (11,65 года), у отдельных пациентов впервые нарушения углеводного обмена зафиксированы уже в 3—4,5 года, а также отмечается более ранняя диагностика нарушений углеводного обмена у пробандов по сравнению с их родителями. При этом в 94,5% мутации расположены в первых 6 экзонах, у одного пробанда — мутация в 7 экзоне. Проксимальное расположение мутаций может объяснить ранний возраст манифестации у пробандов. Снижение возраста диагностики СД по сравнению с родителями может быть обусловлено повышением начальной распространенности населения в отношении СД, существующая в стране служба диспансеризации, а также активным обследованием на СД в семьях с его высокой концентрацией. Возможно также снижение возраста начала MODY под влиянием факторов окружающей среды (в том числе физическая активность, характер питания, распространенность ожирения, общие тенденции для снижения возраста начала других типов СД). В нашем исследовании отмечалась более ранняя диагностика СД у пациентов с ожирением, которое, вероятно, явилось одним из факторов, влияющим на возраст манифестации диабета, а также основанием для исследования углеводного обмена.

Частота ожирения была значительно выше у пациентов с MODY3, чем среди детей и подростков в российской популяции: 33% против 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% детей в



Родословная семьи С.

У пробанда в возрасте 10 лет выявлено повышение уровня HbA_{1c} до 6,8% на фоне ожирения. У матери СД с 23 лет без избыточной массы тела, получает инсулин с момента манифестации в дозе 1 ед/кг/сут. У деда по матери СД с 40 лет без избыточной массы тела, получал инсулин, высокая ампутация обеих нижних конечностей, перенес кому (генез неизвестен), умер в возрасте 61 года. У тети по матери СД без избытка массы тела с 22 лет, получает инсулин. СД у прадеда, двоюродной сестры деда. 2 сибса пробанда (1 и 6 лет) не обследованы. У пробанда выявлена мутация *r.p291fs* в гене *HNF1a*.

городах [18]. Одним из дифференциально-диагностических признаков MODY3 и СД2 традиционно является отсутствие ожирения и метаболического синдрома [19]. При направлении на молекулярно-генетическое исследование мы не исключали пациентов с ожирением при отягощенной наследственности по СД в двух—трех поколениях. Особенность формирования группы могла привести к более высокой частоте выявления MODY3 в сочетании с ожирением. В исследовании С. Bellanne-Chantelot и соавт. [20] 28% пациентов с MODY3 также имели избыток массы тела, в среднем ИМТ составил 23,9 кг/м² (17,1—42,6 кг/м²), возраст манифестации СД — 21 год (5—70), возраст на момент обследования — 40 лет (13—79).

Аутосомно-доминантное наследование в семье является одним из основных критериев направления на молекулярно-генетическое исследование. Однако в популяционном исследовании SEARCH было показано, что семейная концентрация СД не является достаточно чувствительным критерием. Только в 50% случаев участники исследования сообщали о СД в семье, однако в данном исследовании родственники не обследовались, поэтому вероятны случаи недиагностированного СД [7]. В нашем исследовании в 2 семьях родители не знали о нали-

чии у них СД, который был диагностирован нами активно. В одном случае при проведении ОГТТ у родителей нарушений углеводного обмена не выявлено, а у пробанда обнаружена ранее не описанная мутация. Планируется проведение молекулярно-генетического исследования родителей, которое позволит уточнить появление мутации *de novo* или носительство ее у родителей с нормальным углеводным обменом. Таким образом, в 16,7% случаев при сборе семейного анамнеза мы не получили данных о аутосомно-доминантном типе наследования СД.

По нашему мнению [23], отсутствие семейной концентрации СД не должно исключать пациентов из отбора для проведения молекулярно-генетического исследования в связи с возможностью выявления у них мутаций *de novo* в генах, ответственных за развитие моногенного СД, а также бессимптомное носительство мутаций. В исследовании, проведенном в двух национальных центрах Словакии и Чехии, при обследовании пробандов без отягощенной наследственности выявлено 4 случая мутации *de novo* и 1 случай бессимптомного носительства мутации *HNF1a*. Также ранее были описаны еще два случая мутации *de novo* — *r.P291fs* [24, 25].

При диагностике MODY3 в нашем исследовании в 22,2% выявлена нормогликемия натощак и

уровень HbA_{1c} ниже диагностического. При проведении ОГТТ у всех пациентов выявлялся диабетический тип кривой. Таким образом, детям с аутосомно-доминантным наследованием СД необходимо определение не только гликемии натощак и уровня HbA_{1c}, но и проведение ОГТТ.

В нашей группе при MODY3 аутоантитела в низком титре выявлялись в 20% GADa и в 22,2% — IA2. Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном в Австрии и Германии, где положительный титр аутоантител определялся у 17% пациентов с MODY [26] против 4% у здоровых детей [27].

Для MODY3 характерна глюкозурия при относительно невысоких показателях гликемии. В нашем исследовании глюкозурия была первым симптомом СД у 11,1%, в том числе у 1 пациента — до нарушения углеводного обмена. Глюкозурия при относительно невысоких показателях гликемии связана с низким почечным порогом для глюкозы в проксимальных канальцах [29].

Выводы

1. Наиболее частой мутацией в гене *HNFA1A* в русской популяции является p.p291fs.

2. В 11,1% случаев глюкозурия была первым симптомом СД, в том числе в 5,5% предшествовала нарушениям углеводного обмена в течение 7 лет.

3. Ожирение выявлено у 33,3% больных с MODY3, таким образом, ожирение не является основанием для исключения диагноза MODY3.

4. Аутоантитела к GADa и IA2 могут определяться в невысоком титре у пациентов с MODY3, в данном исследовании аутоантитела к GADa и IA2 выявлены в 20 и в 22,2% соответственно.

5. При MODY3 в 22,2% определялся нормальный уровень гликемии натощак и уровень HbA_{1c} ниже диагностического, поэтому детям с аутосомно-доминантным наследованием СД в семье необходимо проводить ОГТТ для раннего выявления нарушений углеводного обмена.

Информация о финансировании и конфликте интересов.

Работа выполнена 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: С.Е., К.Т., З.Л., П.В.

Сбор и обработка материала: С.Е., К.Т., З.Л., И.О., П.В.

Статистическая обработка данных: С.Е.

Написание текста: С.Е., К.Т.

Редактирование: К.Т., И.О.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med.* 1974;43(170):339-357.
2. Tattersall RB, Fajans SS, Arbor A. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes.* 1975;24(1):44-53. doi: 10.2337/diab.24.1.44.
3. Fajans SS, Conn JW. Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes mellitus. *Diabetes.* 1960;9(2):83-88. doi:10.2337/diab.9.2.83.
4. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes. *Nat Clin Pract Endoc.* 2008;4(4):200-213. doi:10.1038/ncpendmet0778.
5. Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009;10:33-42. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00571.x.
6. 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.
7. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A and glucokinase: results from the search for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2013;98(10):4055-4062. doi: 10.1210/jc.2013-1279.
8. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia.* 2008;51(4):546-553. doi: 10.1007/s00125-008-0942-y.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;35:S64-S71. doi: 10.2337/dc12-s064.
10. 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. doi: 10.14341/2072-0351-3762.
11. Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е. и др. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания. *Проблемы эндокринологии.* 2014;60(1):51-56. [Zubkova NA, Arbatskaya NYu, Petrayaikina EE, et al. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Probl Endocrinol. (Mosk.).* 2014;60(1):51-56. (in Russ.)]. doi: 10.14341/probl201460151-56.
12. 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.

13. Vaxillaire M, Boccio V, Philippi A, et al. A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. *Nat Genet.* 1995;9(4):418-423.
doi: 10.1038/ng0495-418.
14. 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.
15. Bach I, Yaniv M. More potent transcriptional activators or a trans-dominant inhibitor of the HNF1 homeoprotein family are generated by alternative RNA processing. *EMBO J.* 1993;12(11):4229-4242. PMC413717.
16. 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.
17. 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.
18. 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.)].
19. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med.* 2001;345(13):971-980.
doi: 10.1056/nejmra002168.
20. 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 hnf1 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):E1346-E1351.
doi: 10.1210/jc.2011-0268.
21. Fajans SS, Bell GI. Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees. *Diabetologia.* 2006;49(5):1106-1108.
doi: 10.1007/s00125-006-0158-y.
22. Bellanne-Chantelot C, Carette C, Riveline JP, et al. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity-onset diabetes of the young (MODY)-3. *Diabetes.* 2007;57(2):503-508.
doi:10.2337/db07-0859.
23. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, et al. De novo mutations of GSK, HNF1 α and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia.* 2013;57(3):480-484.
doi:10.1007/s00125-013-3119-2.
24. Bellanne-Chantelot C, Iafusco D, Blanche H, et al. Screening for mutations in the glucokinase (MODY2/GCK) and hepatocyte nuclear factor 1-alpha (MODY3/HNF1-alpha) genes in south-Italian families. *Diabetologia.* 1998;41(suppl 1):A115,422.
25. Glucksman 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.
26. Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med.* 2009;26(5):466-473.
doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02720.x.
27. Kondrashova A, Viskari H, Kulmala P, et al. Signs of β -cell autoimmunity in nondiabetic schoolchildren: a comparison between Russian Karelia with a low incidence of type 1 diabetes and Finland with a high incidence rate. *Diabetes Care.* 2006;30(1):95-100.
doi: 10.2337/dc06-0711.
28. Pontoglio M, Prié D, Cheret C, et al. HNF1 α controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Reports.* 2000;1(4):359-365.
doi:10.1093/embo-reports/kvd071.
29. Stride A, Ellard S, Clark P, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1 mutation carriers. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1751-1756.
doi: 10.2337/diacare.28.7.1751.