

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Сечко Елена Александровна

**«Сахарный диабет MODY2 и MODY3 у детей и подростков:
молекулярно-генетические основы и клинические особенности»**

14.01.02 – Эндокринология

**Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кураева Т.Л.

Москва - 2016

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Эпидемиология MODY2 и MODY3	11
1.2. Патогенез, клиническая картина, терапия MODY2	15
1.3. Патогенез, клиническая картина, терапия MODY3	20
1.4. Диагностика MODY2 и MODY3	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1. Характеристика обследованных пациентов	32
2.2. Методы исследования.....	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	41
3.1. MODY2 у детей и подростков	41
3.1.1. Клинико-лабораторная характеристика детей и подростков с MODY2	41
3.1.2. Молекулярно-генетическая характеристика MODY2 у детей и подростков	44
3.1.3. Состояние углеводного обмена, секреции инсулина и С-пептида в зависимости от длительности заболевания при MODY2	47
3.1.4. Состояние углеводного обмена, секреции инсулина и С-пептида в зависимости от возраста пациентов	49
3.1.5. ИР при MODY2 у детей и подростков.....	55
3.1.6. Особенности MODY2 при диагностике нарушений углеводного обмена в возрасте до года.....	62
3.1.7. Терапевтическая тактика у детей и подростков с MODY2	62
3.1.8. Наследственный анамнез пациентов с MODY2	65
3.2 MODY3 у детей и подростков	71
3.2.1 Клинико-лабораторная характеристика детей и подростков с MODY3	71
3.2.2. Молекулярно-генетическая характеристика MODY3 у детей и подростков	73

3.2.3. Состояние углеводного обмена, секреции ИРИ и С-пептида в зависимости от длительности заболевания при MODY3	74
3.2.4. Состояние углеводного обмена, секреции ИРИ и С-пептида в зависимости от возраста пациентов.....	77
3.2.5. Влияние ожирения на течение MODY3 у детей	79
3.2.6. Терапевтическая тактика у детей с MODY3	82
3.2.7. Наследственный анамнез пациентов с MODY3	85
3.3. Дифференциальная диагностика MODY	87
3.3.1. Дифференциальная диагностика MODY«+» и MODY«-».....	87
3.3.2. Дифференциальная диагностика MODY2 и MODY3	89
3.3.3 Дифференциальная диагностика MODY2 и MODY3 с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа	94
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	125
ВЫВОДЫ	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

MODY – редкая форма сахарного диабета (СД), достоверно распространенность которой не известна. По данным последних исследований, на ее долю приходится до 2% от всех форм СД в популяции [1] и до 4,74% - от всех форм СД в детском возрасте [2].

Термин MODY (акроним названия *maturity-onset diabetes of the young* – *диабет взрослого типа у молодых лиц*) впервые использовал Tattersall R.B. в 1974-1975 годах для описания наследственной инсулиннезависимой формы СД [3, 4]. MODY представляет гетерогенную группу заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которых лежат мутации различных генов, характеризуется дисфункцией β -клеток и началом в молодом возрасте (до 25 лет). Клиническая картина MODY чрезвычайно вариабельна как среди подтипов, так и внутри каждого из них: от бессимптомного носительства мутации до инсулинопотребного СД. К настоящему времени известно 13 форм MODY, наиболее распространенными являются MODY2 и MODY3, которые обусловлены мутациями в генах глюкокиназы (*GCK*) и ядерного фактора гепатоцитов 1A (*HNF1A*) соответственно, на долю этих форм приходится до 90% всех случаев MODY в детском возрасте [1, 5].

Мутации в *GCK* приводят к мягкой асимптоматической, непрогрессирующей гипергликемии натощак, которая не требует терапии. Мутации в *HNF1A* приводят к прогрессирующему секреторному дефекту инсулина и гипергликемии, которая может быть компенсирована препаратами сульфонилмочевины (СМ).

Верификация диагноза оказывает влияние на выбор терапевтической тактики: при MODY2 сахароснижающая терапия у большинства пациентов не влияет на компенсацию углеводного обмена, при MODY3 наилучшей компенсации углеводного обмена удастся достичь при назначении препаратов СМ. Верификация MODY позволяет прогнозировать течение диабета:

непрогрессирующее течение при MODY2, как правило, без развития специфических осложнений СД и, напротив, выраженное снижение функции β -клеток при MODY3 с развитием микрососудистых и макрососудистых осложнений. Более того, диагноз MODY позволяет прогнозировать развитие СД у родственников и проведение медико-генетического консультирования в семьях.

К более редким формам относятся MODY1 (*HNF4A*), MODY4 (*IPF-1*), MODY5 (*HNF1B*), MODY6 (*NEUROD1*), MODY7 (*KLF11*), MODY8 (*CEL*), MODY9 (*PAX4*), MODY10 (*INS*), MODY11 (*BLK*), MODY12 (*ABCC8*), MODY13 (*KCNJ11*) [6-9].

По современным представлениям, основными диагностическими критериями MODY являются:

1. Возраст диагностики СД 10-45 лет;
2. Отягощенная наследственность по аутосомно-доминантному типу наследования;
3. Отсутствие потребности в инсулине или небольшая потребность в инсулине при длительности заболевания 3 года и более;
4. Отсутствие ожирения и инсулинорезистентности (ИР);
5. Отсутствие специфических панкреатических аутоантител (АТ), характерных для сахарного диабета 1 типа (СД1) [4, 10, 11].

При соблюдении вышеперечисленных критериев, приблизительно у 50% будут выявлены мутации, которые обуславливают развитие MODY, что обусловлено в ряде случаев схожестью клинической картины MODY, СД1 и сахарного диабета 2 типа (СД2) [1, 11], что требует более детального изучения особенностей течения и дифференциально-диагностических критериев MODY на основании клинического обследования.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на активное изучение MODY2 и MODY3, многие аспекты патогенеза заболевания, клинического течения, терапевтической тактики остаются не до конца изученными и противоречивыми. Исследования MODY2 и

MODY3 в детском возрасте единичны и проведены на небольшом количестве пациентов. Данные о распространенности MODY и соотношении MODY2 и MODY3 в разных исследованиях варьируют, а в России отсутствуют. Остаются недостаточно изученными возрастные особенности состояния углеводного обмена и функции β -клеток.

В настоящее время уделяется большое внимание дифференциальной диагностике MODY2 и MODY3 с другими типами СД на стадии клинического обследования, которая представляет собой сложную задачу. Это обусловлено схожестью клинической картины MODY с СД1 (при его ранней диагностике или в стадии клинико-лабораторной ремиссии) и с СД2 - у пациентов с высокой концентрацией СД в семье. Разработанные критерии направления на молекулярно-генетическое исследование не позволяют заподозрить MODY2 и MODY3 при нетипичном его течении (при отсутствии отягощенной наследственности, наличии ожирения или ИР). Для детского возраста критерии направления на молекулярно-генетическое исследование не разработаны.

Цель: Изучить молекулярно-генетические основы MODY2 и MODY3 у детей и подростков в Российской популяции и особенности их клинического течения. Разработать алгоритм диагностики и лечения MODY2 и MODY3.

Задачи исследования:

1. Провести молекулярно-генетическую диагностику MODY2 и MODY3, в группе пациентов, клинически интерпретированных как MODY;
2. Изучить характер мутаций в генах *GCK*, *HNF1A* при MODY2 и MODY3 у детей в Российской популяции;
3. Изучить особенности клинического течения MODY2 и MODY3 в зависимости от возраста диагностики и длительности заболевания;
4. Изучить секрецию эндогенного инсулина (С-пептида) у пациентов с MODY2, MODY3;

5. Изучить частоту выявления специфических панкреатических АТ и определить связь с HLA-генотипами высокого риска развития СД1;
6. Разработать алгоритм диагностики MODY2 и MODY3.

Научная новизна

Впервые в России изучено состояние углеводного обмена, секреция инсулина (ИРИ) и С-пептида при MODY2, MODY3. Впервые получены данные о функции β -клеток в зависимости от возраста пациентов и длительности заболевания. Впервые описана когорта пациентов с MODY2 и MODY3, имеющих ожирение и ИР. Определено влияние данных факторов на особенности течения MODY2 и MODY3. Проведен анализ клинического течения MODY2 и MODY3 в зависимости от локализации и типа мутации. Определены критерии дифференциальной диагностики MODY2 и MODY3. Проведен сравнительный анализ пациентов MODY2, MODY3, СД1 в ст. полной или частичной клинико-лабораторной ремиссии и СД2, которые изначально были интерпретированы как пациенты с моногенной формой СД. Исследованы иммунологические и генетические маркеры СД1 у пациентов с MODY2 и MODY3.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Представленная работа является первым исследованием в России большой группы пациентов с MODY2 и MODY3. Изучен спектр мутаций в генах GCK и HNF1A в Российской популяции, а также выявлены новые мутации в данных генах. Проанализирована связь между генотипом и фенотипом. Получены данные о влиянии расположения мутаций на возраст диагностики нарушений углеводного обмена при MODY3. Выявлено, что наличие ожирения и ИР не является основанием для исключения диагноза MODY2 и MODY3. Определена необходимость исследования специфических панкреатических АТ (GADA, IA2, ICA) перед проведением молекулярно-генетического исследования. Показано, что при отсутствии нарушений углеводного обмена у одного из родителей пробандов, у них необходимо активное исследование состояния углеводного обмена.

Предложен алгоритм направления на молекулярно-генетическое исследование генов *GCK* и *HNF1A* у детей. Подтверждается, что при MODY2 терапия сахароснижающими препаратами не эффективна. При MODY3 эффективна терапия препаратами СМ.

Положения, выносимые на защиту

- 1) MODY2 и MODY3 у детей чаще выявляются случайно и протекают без инсулинопотребности и с сохранной функцией β -клеток на протяжении 3 лет и более. При этом MODY2 в Российской популяции встречается в 4,2 раза чаще, чем MODY3.
- 2) Для российской популяции не определено частых мутаций в гене *GCK* (MODY2), а наиболее частой мутацией в гене *HNF1A* (MODY3) является p.P291fs.
- 3) Характерным нарушением углеводного обмена при MODY2 являлось нарушение гликемии натощак (47,3%) или диабетический уровень натощак (33,3%) и НТГ при проведении ПГТТ (64,5%), тогда как при MODY3 чаще натощак выявлялась нормогликемия (58,8%) и диабетический уровень гликемии при проведении ПГТТ (88,2%).
- 4) Для MODY2 и MODY3 характерна сохранная секреция ИРИ и С-пептида, не прогрессирующая с увеличением длительности заболевания. Секреция ИРИ и С-пептида была выше, чем при СД1, но не достигала гиперинсулинемии, характерной для СД2.
- 5) Наличие ожирения и даже инсулинорезистентности не исключают наличия MODY2 и MODY3. Ожирение выявлено у 5,9% пациентов с MODY2 и 40% пациентов с MODY3, инсулинорезистентность - у 15% при MODY2 и при MODY3. У детей с MODY2 в развитие инсулинорезистентности вносят вклад пубертатное снижение чувствительности к инсулину и избыток массы тела или ожирение, при MODY3 основной вклад вносит ожирение.

6) Специфические панкреатические АТ при MODY2 и MODY3 встречаются редко (5,8%) по сравнению с СД1 (91%) и не бывают в высоком титре.

7) HLA-генотипы высокого риска развития СД1 не были ассоциированы с MODY2 и MODY3 и встречались лишь в 1,6% против 35,2% при СД1.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность научных положений, практических выводов и рекомендаций в диссертации обеспечивается всесторонним подходом к изучению данной проблемы. Выполнен анализ результатов фундаментальных и прикладных научно-исследовательских работ зарубежных ученых по изучению особенностей течения, патогенеза, терапии MODY2, MODY3 в детском возрасте. Результаты исследования согласуются с опубликованными данными по теме исследования.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены 9 марта 2016 года на межотделенческой конференции ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения РФ, 10 марта 2016 года на научной конференции кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. Материалы и основные положения доложены на II всероссийском конгрессе с участием стран СНГ (Москва, 2014), на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2015), на VII Всероссийском эндокринологическом конгрессе (Москва, 2015), VI конференции Московской Ассоциации Эндокринологов совместно с кафедрой эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им И.М. Сеченова (Москва, 2015).

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, изложения результатов проведенного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, который включает 10 отечественных и 140 зарубежных публикаций. Диссертация иллюстрирована 33 рисунками и 49 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

MODY (*maturity-onset diabetes of the young* - диабет взрослого типа у молодых лиц) – общее название моногенных дисфункций β -клеток поджелудочной железы, которые характеризуются аутосомно-доминантным наследованием, началом в молодом возрасте (во втором или третьем десятилетиях), отсутствием АТ, характерных для СД1, отсутствием признаков метаболического синдрома, а также сохранной секрецией эндогенного инсулина [12].

Термин MODY впервые был использован в 1974-1975 гг. для описания мягкой формы СД с аутосомно-доминантным типом наследования [3, 4]. В 1992 году A.Hattersley и P.Froguel предположили, что ген глюкокиназы (*GCK*) является геном-кандидатом MODY [13, 14]. В 1996 году K.Yamagata et al. установили, что мутации в гене *HNF1A* (ген ядерного фактора гепатоцитов 1A) приводят к развитию MODY3 [15]. К настоящему времени известно 13 генов, мутации в которых приводят к MODY. Наиболее распространенными являются MODY2 и MODY3, которые обусловлены мутациями в генах глюкокиназы (*GCK*) и ядерного фактора гепатоцитов 1A (*HNF1A*) соответственно, на долю этих форм приходится до 90% всех случаев MODY в детском возрасте [1, 5]. К более редким подтипам относят MODY1 (*HNF4A*), MODY4 (*IPF-1*), MODY5 (*HNF1B*), MODY6 (*NEUROD1*), MODY7 (*KLF11*), MODY8 (*CEL*), MODY9 (*PAX4*), MODY10 (*INS*), MODY11 (*BLK*), MODY12 (*ABCC8*), MODY13 (*KCNJ11*) [6, 7-9]. В настоящее время интерес к MODY не ослабевает, продолжается изучение клинического течения и дифференциальной диагностики наиболее распространенных форм MODY, а также поиск новых генов-кандидатов.

1.1. Эпидемиология MODY2 и MODY3

Достоверно распространенность MODY не известна, популяционные исследования не проводились. Для оценки распространенности MODY проводят оценку частоты MODY среди пациентов с СД, на основании полученных данных

проводится ее расчет. Такой подход позволяет оценить минимальную распространенность, так как исключает случаи мягкого и недиагностированного MODY. Критерии, согласно которым пациенты направлены на исследование генов, ответственных за развитие MODY, различаются. В некоторых исследованиях оценивают только наиболее распространенные формы MODY (MODY2, MODY3, MODY1), в других - оценивают совместно не только все формы MODY, но и случаи неонатального СД. Вышеописанные причины, а также возраст пациентов на момент включения в исследование, определяют вариабельность данных о частоте и распространенности MODY в разных популяциях. Соотношение наиболее частых подтипов, MODY2 и MODY3, также варьирует в зависимости от возрастных особенностей изучаемых групп, а также от критериев включения в исследования: среди детского населения чаще встречается MODY2, среди взрослых - MODY3, при включении пациентов только с установленным СД преобладает MODY3, при включении лиц с другими нарушениями углеводного обмена (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)) - MODY2.

Частота MODY, по данным различных исследований, составляет 0,6-2,0% от всех форм СД среди взрослого населения, распространенность - 2,1-4,6/100000 [1, 16, 17]. В последних независимых исследованиях показано, что в детском и подростковом возрасте частота моногенных форм диабета составляет 1,1-4,74% от всех форм СД [2, 18-20].

В работе E.Schober 339 пациентов в возрасте до 20 лет, включенных в регистр СД Германии и Австрии DPV-Wiss (Diabetes-Patienten-Verlaufsdaten) (n=40757), были классифицированы как MODY на основании клинических признаков (отягощенный семейный анамнез в 2 и более поколениях, диагностика СД до 18 лет, отсутствие или низкая потребность в инсулине, отсутствие ИР и выраженного ожирения). 272 пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование генов *GCK*, *HNF1A* и *HNF4A*, в результате которого MODY2 был верифицирован у 62% детей и подростков (n=169), MODY3 – у 31% (n=84), MODY1 – у 4% (n=10). Частота MODY в данном исследовании составила

0,65% от всех форм СД, однако учитывая строгие критерии включения, можно предполагать, что многие случаи MODY не были верифицированы [17].

В исследовании Fendler et al. проведен анализ данных регистра детей с СД в возрасте 0-18 лет из трех регионов Польши: распространенность моногенного СД, включая MODY, неонатальный СД, синдромы Вольфрама и Альстрема, составила 4,2-4,6 случаев на 100000 детей, частота моногенного СД – 3,1-4,2% от всех форм СД. Наиболее частой формой моногенного СД был MODY2 (83% случаев моногенного СД) [20].

В Италии проведено исследование по изучению этиологии СД и гипергликемии у детей, заболевших в возрасте до 18 лет, в данное исследование были включены 1244 пациента из 4 центров СД. Выявлено, что доля MODY в Италии составляет 4,74%, причем преобладает MODY2, который был верифицирован в 84,7% случаев [2].

В США в рамках популяционного мультицентрового исследования SEARCH, которое посвящено изучению случаев СД, диагностированных в возрасте до 20 лет (n=5963), проводилось изучение частоты MODY2, MODY3 и MODY1. Критерии для проведения молекулярно-генетического исследования генов *GCK*, *HNF1A* и *HNF4A*: отрицательный титр АТ (GAD, IA2), базальный уровень С-пептида в сыворотке более 0,8 нг/мл, длительность СД более 3 лет, дополнительно для исследования гена *GCK* - уровень HbA1c ниже 7,5%. Молекулярно-генетическое исследование проведено у 586 пациентов. MODY был верифицирован у 8% обследованных (n=47): MODY2 - у 28,6% пациентов (n=14), MODY3 – у 55,1% (n=27), MODY1 – у 16,3% (n=8). Частота MODY составила 1,2% от всех форм СД, распространенность - 2,1/100000 [18].

По данным Норвежских регистров СД и MODY, минимальная распространенность моногенного СД среди детей в возрасте до 15 лет составляет 3,1/100000, частота MODY - 0,94% от всех случаев СД. На долю MODY2 пришлось 35% всех случаев моногенного СД, на долю MODY3 - 58%. В регистр включены только пациенты, которые обращались в стационар. Пациенты с

MODY2 в связи с мягким фенотипом не направляются на обследование в стационар, в связи с этим случаи MODY2 в регистр не были включены [19].

При изучении MODY среди взрослого населения, как правило, отмечается преобладание MODY3: в Великобритании, где на молекулярно-генетическое исследование направлялись пациенты, находящиеся на обследовании в клинических больницах, MODY3 диагностирован в 62%, MODY2 – в 32% от всех случаев MODY [1].

Распространенность MODY в России неизвестна, в настоящее время описаны небольшие группы пациентов с данным типом СД: первые случаи MODY2 описаны в 2009 году в 5 семьях с СД [21], затем описаны 9 случаев MODY3 из трех семей [22], анализ 19 пробандов с MODY3 и 67 – с MODY2 [23], а также описание отдельных клинических случаев [24, 25].

Распространенность MODY, вероятнее всего, занижена, что обусловлено, в первую очередь, мягким бессимптомным течением нарушений углеводного обмена, а также неправильной интерпретацией данной формы диабета как СД1 или СД2. В исследовании, проведенном Chakera et al., проанализировано значение MODY2 в структуре гестационного сахарного диабета (ГСД). Из 5500 беременных женщин у 390 с уровнем гликемии натощак более 5,1 ммоль/л, проведено исследование гена *GCK* - у 4 женщин была выявлена гетерозиготная мутация, что позволило авторам сделать вывод, что MODY2 встречается чаще, чем считалось ранее, а распространенность его составляет предположительно 1 на 1000 населения [26].

Таким образом, данные о распространенности и частоте MODY значительно различаются в разных исследованиях и, вероятно, занижены, что в большей степени обусловлено отсутствием четких критериев направления на молекулярно-генетическое исследование и разнообразием клинического течения MODY. Остается актуальным вопрос об уточнении и разработки критериев отбора пациентов для проведения молекулярно-генетического исследования генов, ответственных за развитие MODY, в том числе MODY2 и MODY3.

1.2. Патогенез, клиническая картина, терапия MODY2

Развитие MODY2 обусловлено гетерозиготными мутациями в гене *GCK*, кодирующего глюкокиназу. MODY2 характеризуется гипергликемией натощак и мягким непрогрессирующим течением. Ген глюкокиназы расположен на 12 хромосоме и состоит из 12 экзонов, кодирует 465 аминокислот, экспрессируется в поджелудочной железе, печени, головном мозге, эндокринных клетках ЖКТ. Панкреатическая глюкокиназа кодируется 1а, 2-10 экзонами [27].

Глюкокиназа (гексокиназа IV) – это ключевой регуляторный фермент β -клеток, который катализирует первую реакцию гликолитического метаболического пути и обеспечивает фосфорилирование глюкозы. Помимо β -клеток поджелудочной железы, *GCK* экспрессируется в α -клетках, также играет важную роль в печени и клетках нервной системы, участвующих в регуляции глюкозы [28-30]. Глюкокиназа играет важнейшую роль в регуляции секреции инсулина, она является связующим звеном между уровнем гликемии и началом секреции инсулина, поэтому ее называют сенсором глюкозы в β -клетках поджелудочной железы (рисунок 1.1). Регуляция секреции инсулина осуществляется благодаря его кинетики – скорость фосфорилирования глюкозы изменяется пропорционально концентрации глюкозы [31]. Глюкокиназа обладает относительно низкой аффинностью к глюкозе.

Глюкокиназа состоит из большого и малого доменов, разделенных щелью, где происходит связывание с глюкозой и аденозинтрифосфатом (АТФ). Существует три структурные конформации глюкокиназы – закрытая, открытая и супероткрытая. Во время связывания субстрата глюкозы и АТФ конформация глюкокиназы изменяется – большой и малый домены приближаются, образуя активную закрытую форму. Цикл конформационных изменений - переход супероткрытой формы в открытую, может осуществляться двумя путями, которые обеспечивают медленный и быстрый каталитические циклы [32].

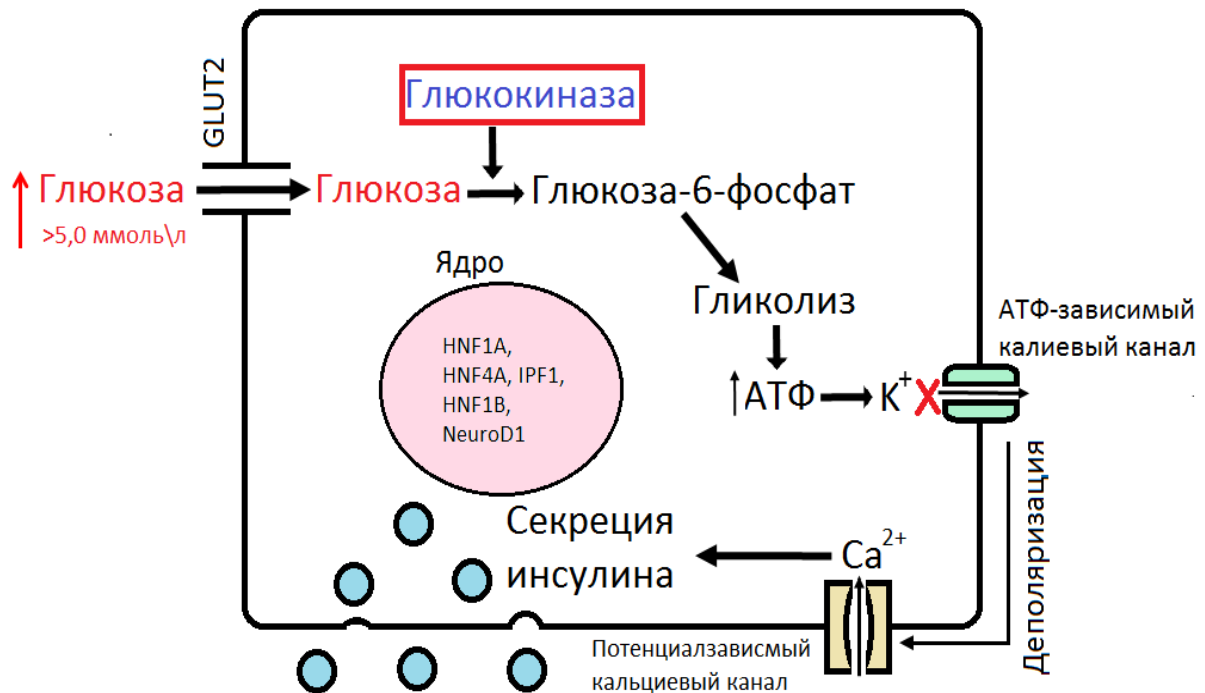


Рисунок 1.1. Патогенез нарушений углеводного обмена при MODY2

У гетерозиготных GCK нокаутных мышей развивается СД, клинически похожий на MODY2 [33, 34]. Также показано, что у мышей, гаплонедостаточных по GCK, отмечается нарушенный порог секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, а также сниженная репликация β -клеток в ответ на повышение содержания жиров в их рационе [35].

У людей мутации в гене GCK ассоциированы с несколькими фенотипами. Гетерозиготные инактивирующие мутации в GCK приводят к повышению уровня гликемии, при котором секретируется инсулин, что является основной причиной гипергликемии при MODY2 [36]. В настоящее время описано более 600 мутаций, приводящих к развитию MODY2, 3,5% случаев MODY2 обусловлены частичными или полными делециями гена GCK [37]. Вне зависимости от локализации и типа мутации во всех случаях отмечается схожий фенотип. При MODY2 не описано частых мутаций, большинство мутаций (59%) выявлено только в одной семье каждая [38]. Однако в ряде популяций некоторые мутации выявляются в нескольких семьях (эффект основателя). Например, на юге Италии мутация

p.P59S выявлена в 6 семьях из 32 (27,3%) [39], мутация p.E339G - в 6 семьях в Норвегии [40]. Гомозиготные или компаундные гетерозиготные инактивирующие мутации GCK приводят к перманентному неонатальному СД [41]. Гетерозиготные активирующие мутации GCK становятся причиной гиперинсулинемической гипогликемии [42].

Клиническая картина. Для MODY2 характерна асимптоматическая гипергликемия натощак (5,4-8,3ммоль/л), с пограничным повышением уровня HbA1c (5,8-7,6%) и невысоким постпрандиальным повышением гликемии в среднем на 2,1 ммоль/л, вариабельность гликемии в течение суток не отличается от вариабельности у здоровых людей [43-45]. Учитывая асимптоматическое течение MODY2, гипергликемия у многих пациентов диагностируется случайно. Гипергликемия может выявляться уже с рождения, однако может быть диагностирована в любом возрасте [46, 47]. Приблизительно у 50% детей, у которых случайно выявлена гипергликемия, диагностирован GCK-MODY [48]. Возраст диагностики СД в различных исследованиях варьирует, что определяется средним возрастом исследуемых групп. При включении в исследование лиц детского возраста средний возраст составил $9,4 \pm 5,4$ года в Испании [5], $11,2 \pm 0,7$ года в Польше [48], во Франции при включении в исследуемую группу взрослых пациентов и детей - 24 ± 14 лет [49], в Великобритании от рождения до 43 лет [47].

При MODY2 отмечается снижение функции β -клеток и незначительное ухудшение показателей углеводного обмена по мере увеличения возраста [44, 50, 51]. При изучении MODY2 среди взрослых лиц, отмечалось увеличение уровня HbA1c по мере увеличения возраста (0,2 ммоль/моль в год), которое сопоставимо ($p=0,06$) с увеличением уровня HbA1c в группе контроля (здоровые члены семей) [43]. В исследовании A.Stride также отмечается более низкий уровень гликемии натощак в детском возрасте (в возрастной группе 0-10 лет – 6,5 ммоль/л, в группе 11-20 лет – 6,6 ммоль/л) по сравнению с взрослыми пациентами (в группе 41-50 лет – 7,2 ммоль/л), однако увеличения уровня гликемии в ходе ПГТТ у лиц более старшего возраста не выявлено [44].

Общепринятым считается, что для пациентов с MODY ожирение не характерно, ИМТ у пациентов с MODY2 сопоставим с ИМТ у здоровых лиц [51-53]. Однако увеличение распространенности ожирения в популяции приводит к сочетанию MODY2 с ожирением. В исследовании Clement et al. средний ИМТ у пациентов с MODY2 составил 22,4 кг/м², но у одного пациента (в возрасте 44 лет) было ожирение, ИМТ достигал 34,6 кг/м² [49]. В Италии в исследовании O.Massa также зафиксированы случаи MODY2 с ожирением среди детей (ИМТ>97 перцентиля) [54]. Таким образом, ожирение может встречаться при MODY2 в единичных случаях, в связи с чем возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики MODY2 с ожирением и СД2.

Данные об ИР при MODY2 противоречивы и изучены недостаточно. С одной стороны, отсутствие ИР является дифференциально-диагностическим критерием MODY и СД2 [51-53], с другой стороны, ИР у пациентов с MODY2 выявлена в нескольких исследованиях. В работе K.Clement et al. показано, что чувствительность к инсулину при MODY2 ниже, чем у здоровых людей, причем наиболее низкая чувствительность к инсулину отмечается у пубертатных детей. В ходе эугликемического клэмпса показано, что у пациентов с мутациями в гене GSK отчается снижение супрессии продукции глюкозы печени при физиологической концентрации инсулина [49]. У пациентов с MODY2 также отмечается сниженный синтез гликогена в печени, повышенный глюконеогенез после еды, а также ранний контррегуляторный ответ на гипогликемию [55, 56]. В популяционном исследовании SEARCH у 23% пациентов с MODY2 были клинические признаки ИР (acantosis nigricans), которые не описаны в других исследованиях [18]. Вопросы ИР при MODY2 требуют дальнейшего изучения, в том числе в детском возрасте.

У женщин с гетерозиготными мутациями в гене *GSK*, у которых нарушения углеводного обмена ранее не диагностированы, во время беременности в ходе планового обследования гипергликемия расценивается как ГСД. 2% всех случаев ГСД обусловлено гетерозиготными мутациями в гене *GSK* [57]. По мнению автора, критериями для направления женщин с ГСД на молекулярно-генетическое

исследование гена *GCK*, являются: гипергликемия натощак $>5,4$ ммоль/л, нормальный ИМТ, наличие гипергликемии до беременности, отягощенная наследственность по СД [57].

Осложнения при MODY2. Микроваскулярные и макроваскулярные осложнения, ассоциированные с СД, редки у пациентов с MODY2, что обусловлено следующими факторами: уровень гликемии отличается незначительной вариабельностью, а также тем, что метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия) у данных пациентов проявления встречаются с сопоставимой частотой с общей популяцией [58]. В исследовании Steele et al. проведена оценка частоты ретинопатии, микроальбуминурии, периферической нейропатии и периферических сосудистых заболеваний. В группу пациентов с MODY2 включено 99 пациентов, возраст обследования составил 49 лет. Группы сравнения составили здоровые родственники пациентов с MODY2 ($n=91$) и группа пациентов с СД2, диагностированным до 45 лет, группы были сопоставимы по возрасту. Частота микрососудистых осложнений у пациентов с MODY2 составила 1%, в группе семейного контроля – 2%. В группе пациентов с СД2 микрососудистые осложнения встречались достоверно чаще – в 36%. У пациентов с MODY2 в 4% отмечались макроваскулярные осложнения, в группе семейного контроля макроваскулярные осложнения встречались ($p=0,09$) в 11%, в группе пациентов с СД2 – в 30% ($p<0,001$) [50].

Терапия MODY2. В настоящее время большинство исследователей склоняются к мнению об отсутствии эффективности сахароснижающих препаратов у пациентов с MODY2. При изучении углеводного обмена у 799 пациентов с MODY2, у которых молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории Эксетера, сахароснижающую терапию получали 21% пациентов (7,5% - инсулин, 13,5% - ПССП). Пациенты, получающие инсулин, были младше при диагностике СД, по сравнению с пациентами на ПССП (20 лет [8; 29] лет против 28 лет [18; 42]), т.е у лиц молодого возраста MODY2 интерпретировался как СД1. Средняя доза инсулина составляла 0,2 Ед/кг/сутки,

максимально 0,8 Ед/кг/сутки, средняя доза метформина - 660 мг/сутки, глибенкламида – 5 мг/сутки. При анализе углеводного обмена не выявлено различий в уровне HbA1c у пациентов, получающих терапию и без терапии (6,5% против 6,4%) [59]. В исследовании SEARCH 27% пациентов с MODY2 получали инсулин и/или в 23% - ПССП [18]. Таким образом, пациенты с мутациями в гене *GCK* достаточно часто наблюдаются с диагнозами СД1 и СД2 и получают неэффективную, а иногда и инвазивную, сахароснижающую терапию. В данной группе пациентов особенно важно диагностировать MODY2, так как правильный диагноз позволит отменить получаемую терапию, что не повлияет на компенсацию углеводного обмена, но улучшит качество жизни пациентов.

1.3. Патогенез, клиническая картина, терапия MODY3

MODY3 обусловлен гетерозиготными мутациями в гене *HNF1A*. Основной характеристикой данного подтипа MODY является нарушенная секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы со сниженным секреторным ответом инсулина в ответ на повышение гликемии. Для MODY3 характерны глюкозурия даже при компенсации углеводного обмена и высокая чувствительность к препаратам СМ – у пациентов отмечаются гипогликемии даже при назначении невысоких доз препарата. В педиатрической практике MODY3 составляет 0,3% от всех форм СД [17].

В 1996 году K.Yamagata, N.Oda, Kaisaki P.J. и соавт. впервые сообщили, что ген *HNF1A*, кодирующий транскрипционный фактор *HNF1A*, ассоциирован с развитием сахарного диабета MODY3 [15]. Ген *HNF1A* картирован на q плече 12 хромосомы [59, 60] и состоит из 10 экзонов, кодирующих 631 аминокислоту. *HNF1A* экспрессируется во многих органах: печень, почки, кишечник, поджелудочная железа [61].

Путем альтернативного сплайсинга образуются 3 изомера HNF1A: 5' концы данных изомеров идентичны, HNF1A(A) включает 1-10 экзоны, HNF1A(B) - 1-7 экзоны, HNF1A(C)- 1-6 экзоны [62]. Все три изомера обладают активностью,

однако активность HNF1A(B) и HNF1A(C) приблизительно в 5 раз выше, чем активность HNF1A(A). Изомер HNF1A(A) экспрессируется в поджелудочной железе в фетальном периоде, экспрессия HNF1A(B) характерна для зрелой поджелудочной железы [63]. Белок HNF1A состоит трех функциональных доменов: домен димеризации (аминокислоты 1-33), ДНК-связывающий домен (аминокислоты 100-281) и домен трансактивации [64].

HNF1A совместно с HNF4A и HNF6 формирует сеть транскрипционных факторов, которая регулирует развитие и метаболические функции гепатоцитов и островковых клеток поджелудочной железы [65]. MODY1 имеет сходный фенотип с MODY3, т.к. HNF1a и HNF4a участвуют в одном транскрипционном пути [15]. В печени HNF1A вносит вклад в транскрипционную регуляцию многих скорость-лимитирующих этапов глюконеогенеза, а также взаимодействует с генами, участвующими в синтезе и депонировании углеводов, метаболизме липидов (синтез холестерина и аполипопротеинов), детоксикации (синтез цитохрома P450 монооксигеназы), синтезе сывороточных белков (альбумин, комплимент, факторы коагуляции). В островковых клетках поджелудочной железы HNF1A участвует в регуляции множества генов, связываясь с промоторами 106 генов [66]. В поджелудочной железе HNF1A участвует в эмбриональном развитии островков поджелудочной железы [67], а в зрелых в β -клетках поджелудочной железы регулирует экспрессию множества генов, участвующих в метаболизме (гликолитический фермент пируваткиназа), транспортере глюкозы (переносчик глюкозы GLUT2). Он регулирует экспрессию гена инсулина, а также ключевые ферменты метаболизма глюкозы в митохондриях и экзоцитоз инсулина (коллектерин) (рисунок 1.2) [65, 67-70]. Предполагается, что прогрессирование нарушений углеводного обмена с возрастом, характерное для пациентов с MODY3, обусловлено снижением функции β -клеток и β -клеточной пролиферации в сочетании с увеличением апоптоза [65].

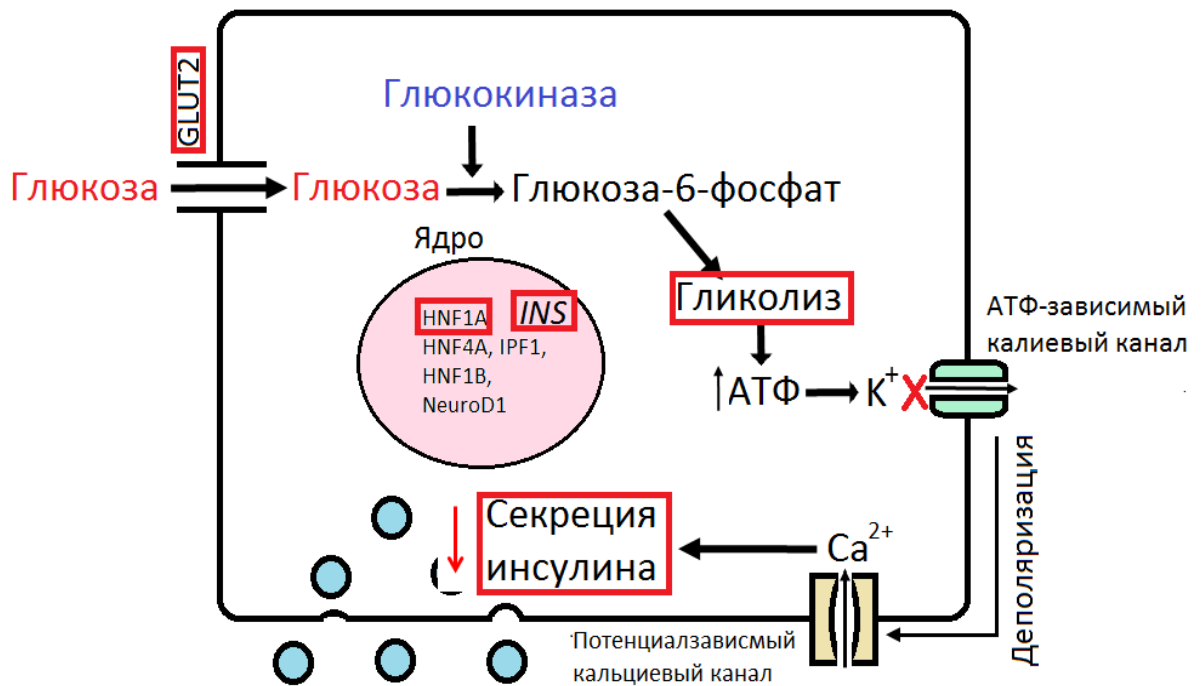


Рисунок 1.2. Патогенез нарушений углеводного обмена при MODY3

На сегодняшний день известно 414 различных мутаций *HNF1A*, в 65% встречаются частные мутации, каждая из которых выявляется только в одной семье. В 54,7% случаев встречаются миссенс-мутации, в 21,7% - сдвиги рамки считывания, в 8,7% - мутации сайта сплайсинга, в 1,9% - мутации промоутерного региона, в 2,4% - делеции в пределах рамки считывания, инсерции и дупликации и в 1,2% - парциальные или полные делеции гена. Чаще всего мутации выявляются во 2 и 4 экзонах (0,33 и 0,28 мутаций на нуклеотид соответственно) [71]. Наиболее частая мутация Pro291fs (c.872dupC; Pro291fs; P291fsinsC) в полицитозиновом тракте (poly C) [72].

Имеются сообщения, что полиморфизмы в гене *HNF1A* также ассоциированы с СД2 [73].

При изучении взаимосвязи генотип-фенотип установлена зависимость возраста диагностики СД от типа и локализации мутации. В исследовании Harries L.W. проанализированы данные 564 пациентов с MODY3: 325 пациентов, которые были направлены в генетическую лабораторию Университета Эксетера для проведения молекулярно-генетического исследования, 66 пациентов из

Европейской базы данных MODY, данные 170 пациентов проанализированы по данным литературы. При нонсенс-мутациях медиана возраста диагностики составила 20 лет и не зависела от локализации. Не было выявлено взаимосвязи между возрастом манифестации и типом мутации (миссенс-мутаций, нонсенс-мутаций или со сдвигом рамки считывания). При локализации миссенс-мутации в 1-6 экзонах, когда нарушается структура всех трех изомеров HNF1a(A), HNF1a(B), HNF1a(C), и в 7 экзоне (HNF1a(A), HNF1a(B)), возраст манифестации СД был значительно меньше (18 лет), чем при миссенс-мутациях в 8-10 экзонах (нарушается структура только изомера HNF1a(A)) (возраст манифестации 30 лет) [63].

У гетерозиготных мышей по гену *HNF1A* +/- отсутствует клиника MODY3. У *HNF*-/- мышей отмечалась выраженное нарушение функции печени, фенилкетонурия, синдром Фанкони. β -клеточная функция характеризовалась выраженным угнетением стимулированной глюкозой секреции инсулина. Гипергликемия обусловлена подавлением ключевых уровней транспорта и метаболизма глюкозы. У мышей с мутантным геном *HNF1A* также отмечается прогрессирующее снижение пролиферации β -клеточной массы [74-76].

Клиническая картина. По литературным данным, клиническое течение MODY3 различается как в разных семьях, так и гетерогенно у разных представителей одной семьи [77]. В клинической картине MODY3 выделяют панкреатические и экстрапанкреатические признаки.

Панкреатические признаки. Гликемия натощак при MODY3 может варьировать в широком диапазоне (от 4,1 до 18,5 ммоль/л). Диагностируются нарушения углеводного обмена в большинстве случаев в ходе планового определения гликемии, однако в 25% случаев могут манифестировать с клинических симптомов СД (полиурия, полидипсия, снижение массы тела) [78], описаны единичные случаи кетоацидоза у пациентов с MODY3 [79]. При рождении у пациентов мутациями в гене *HNF1A* отмечается нормогликемия. С возрастом уровень гликемии натощак значительно возрастает. На начальных стадиях заболевания гликемия натощак может оставаться нормальной, но постпрандиальный уровень гликемии и уровень HbA1c повышены [44, 51, 80].

В ходе ПГТТ отмечается значительный подъем гликемии (>5 ммоль/л) [51]. Уровень HbA1c находится в широком диапазоне от 4,7% до 14% [78]. По мере увеличения возраста показатели углеводного обмена значительно ухудшаются: увеличивается уровень гликемии натощак на 0,06 ммоль/л в год [51], а также уровень гликемии в ходе ПГТТ ($r=0,32$, $p=0,01$) [44]. В исследовании A.Stride в возрастной группе 0-10 лет ($n=48$) средний уровень гликемии натощак составлял 4,6 ммоль/л, на 120 мин. в ходе ПГТТ – 6,7 ммоль/л, в возрастной группе 41-50 лет ($n=24$) уровень гликемии натощак составил 7,4 ммоль/л, на 120 мин. в ходе ПГТТ – 14,5 ммоль/л [44]. По данным Shepherd M. et al., MODY3 у 63% носителей мутации в гене *HNF1A* заболевание развивается до 25 лет, у 79% носителей – до 35 лет, у 96% носителей – до 55 лет [81]. СД при MODY3 развивается в результате прогрессирующей недостаточности секреции инсулина.

Большинство исследований у взрослых пациентов показало, что ожирение в данной группе пациентов встречается с популяционной частотой [78]. Однако несмотря на то, что средние показатели ИМТ соответствуют нормальным значениям 22,0-23,9 кг/м², максимальные показатели ИМТ достигают 37,0-42,6 кг/м², т.е. значений, соответствующих ожирению [44, 78].

В исследовании E. Ekholm показано, что у пациентов с MODY3 снижена ранняя фаза секреции инсулина, чувствительность к инсулину сопоставима со здоровыми лицами [82]. В исследовании E.Pearson выявлена даже более высокая чувствительность к инсулину у пациентов с MODY3 по сравнению с группой контроля здоровых родственников [51]. Возрастные особенности секреции инсулина и вопросы чувствительности к инсулину в детском возрасте не изучены.

Экстрапанкреатические признаки. Установлено, что для данного подтипа MODY характерной особенностью является глюкозурия даже при компенсации углеводного обмена. Глюкозурия при относительно невысоких показателях гликемии связана с низким почечным порогом для глюкозы в проксимальных канальцах, обусловленным дефектом одного из натрий-зависимых переносчиков глюкозы – SGLT2. В исследованиях, проведенных на *HNF1A* – нокаутных мышах, показано, что в проксимальных канальцах *SGLT2* экспрессируется только на 10-

20%. HNF1A напрямую контролирует транскрипцию гена *SGLT2* посредством действия по меньшей мере на 2 HNF1A – связывающих сайта гена *SGLT2* [83]. Интересно, что у носителей мутации, у которых не развился СД, при проведении ОГТТ в 38% имеют глюкозурию, даже при референсных значениях гликемии [84]. Предполагается, что потеря глюкозы с мочой компенсирует уровень гликемии, несмотря на дефект секреции инсулина [83].

При MODY3 характерно повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) выше референсных значений, в то время как при СД2 отмечается снижение ЛПВП, а при СД1- нормальные значения [85]. Повышенный уровень ЛПВП у этих пациентов не обладает кардиопротективным действием, частота сердечно-сосудистых заболеваний при MODY3 выше, чем у пациентов с СД1, однако ниже, чем при СД2 [86]. Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний может быть обусловлен сниженной секрецией антиатерогенного аполипопротеина М [87].

Осложнения. В исследование B.Isomaa et al. включено 54 пациента с MODY3, возраст обследования составил $46,3 \pm 17,4$ года, длительность СД - $17 \pm 12,8$ лет. Микрососудистые осложнения при MODY3 отмечались с той же частотой, что и при инсулинозависимом и инсулиннезависимом СД: в 13% встречалась пролиферативная ретинопатия, в 19% - микроальбуминурия, в 29% - нейропатия. Удивительно, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний при MODY3 была выше - 16,0%, чем при инсулиннезависимом СД – 4,5%, несмотря на одинаковую частоту гипертензии [88]. При изучении смертности, обусловленной сердечно-сосудистыми заболеваниями в 39 семьях у пациентов с мутациями в гене *HNF1A*, в сравнении со здоровыми родителями, детьми и супругами, показано, что при MODY3 смертность от сердечно-сосудистых заболеваний выше (66% в сравнении с группой контроля – 43%) [86]. В исследовании S. Vason et al. проведено сравнение частоты специфических осложнений у 60 пациентов с MODY3 и 60 пациентов СД1, которые были сопоставимы по возрасту при обследовании, длительности заболевания, ИМТ. Большинство пациентов с MODY3 получали терапию препаратами СМ. Частота

ретинопатии при MODY3 была ниже, чем при СД1 (13,6% против 50%), также у пациентов с MODY3 реже встречались микроальбуминурия и сердечно-сосудистые заболевания [89].

Таким образом, в различных исследованиях данные по частоте макрососудистых и микрососудистых осложнений при MODY3, ассоциированных с СД, противоречивы, однако данные исследования малочисленны, а также имели различный дизайн. Вопрос о частоте, причинах осложнений, характерных для СД, изучен недостаточно и требует дальнейшего изучения.

Терапия. В дебюте СД возможно достижение компенсации углеводного обмена у пациентов с MODY3 при соблюдении диеты [44]. При необходимости сахароснижающей медикаментозной терапии препаратами выбора являются СМ, т.к. у пациентов с MODY3 отмечается гиперчувствительность при терапии данными препаратами, даже с симптомами гипогликемии. При сравнении эффективности гликлазида и метформина при MODY3 в рандомизированном перекрестном исследовании выявлено, что чувствительность к препаратам СМ в 5,2 раз выше, чем к метформину [90]. Пациентам, которым первоначально был диагностирован СД1 и назначен инсулин, перевод на препараты СМ был возможен вне зависимости от длительности терапии инсулином. В одном случае перевод на препараты СМ был осуществлен даже при длительности терапии инсулином 31 год [12, 91]. При назначении препаратов СМ уровень HbA1c снижался на 1,5%. По мере прогрессирования недостаточности β -клеток, части пациентов требовалось назначение инсулинотерапии [91, 92].

Причина гиперчувствительности к препаратам СМ до конца не ясна. Эффект препаратов СМ обусловлен связыванием с АТФ-чувствительным K^+ каналом, представляющим их себя комплекс из двух субъединиц, расположенных на плазматической мембране β -клеток - SUR1 и Kir6.2. В исследовании, проведенных на *HNFA*^{-/-} мышах, выявлена нормальная экспрессия генов, кодирующих SUR1 и Kir6.2 [65]. Препараты СМ снижают уровень гликемии путем стимуляции инсулиновой секреции из β -клеток [93]. Инактивация СМ осуществляется при участии цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) в печени.

Исследования, проведенные на *HNFI1A* нокаутных мышах, демонстрируют высокую концентрацию глибенкламида и повышенный период полувыведения глибенкламида, обусловленный дефектом печеночного метаболизма глибенкламида. Предположительно, гиперчувствительность к препаратам СМ у данных пациентов обусловлена сниженным клиренсом печени, приводящим к увеличению концентрации препарата в плазме [94]. Однако при исследовании фармакокинетики глибенкламида у пациентов с MODY3 выявлено, что увеличение его периода полувыведения отмечается не у всех пациентов с MODY3 [95]. Таким образом, вопрос о механизме высокой чувствительности к препаратам СМ остается открытым.

Помимо препаратов СМ, у пациентов с MODY3 отмечен положительный эффект при терапии меглитинидами (репаглинид, натеглинид), эффект которых, также как препаратов СМ, обусловлен действием на АТФ-чувствительные K^+ каналы [96-97].

1.4. Диагностика MODY2 и MODY3

Абсолютным критерием диагностики MODY2 и MODY3 является выявление мутаций в гене *GCK* и *HNFI1A* при проведении молекулярно-генетического исследования. Направление на молекулярно-генетическое исследование вызывает ряд сложностей. С одной стороны, учитывая высокую стоимость и связанную с этим малодоступность, необходимо формирование целевых групп пациентов, которые должны направляться на исследование приоритетного гена. С другой стороны, важно не пропустить те случаи, которые не укладываются в классические клинические критерии, так как выявление мутаций в генах *GCK* и *HNFI1A* необходимо для прогноза клинического течения заболевания, выбора терапевтической тактики, генетического консультирования пациента, а также родственников 1 и 2 ст.родства. По данным исследования, проведенного в рамках SEARCH, наиболее распространенные формы моногенного СД среди подростков и детей в 94% случаев диагностировались как

СД1 и СД2, и в 76% случаев данные пациенты получали терапию, которая была им не показана [18]. В Великобритании у 80% пациентов с MODY нарушения углеводного обмена не диагностированы или диагностированы как СД1 или СД2 [1]. Диагностика моногенного СД затруднена еще тем, что клиническое течение может быть разнообразным и не укладываться в классическую характеристику данной формы СД, только у 50% пациентов, у которых генетически подтвержден MODY, течение СД укладывалось в классические критерии MODY-диабета [1]. В связи с этим большое внимание уделяется выделению критериев, позволяющих заподозрить данную форму СД и провести отбор пациентов для направления на молекулярно-генетическое исследование генов *GCK* и *HNF1A*. К таким критериям относятся отягощенная наследственность по СД, панкреатические АТ, специфичные для СД1, уровень С-пептида, отсутствие ожирения, рассматривается вопрос о диагностической значимости определения С-реактивного белка и ЛПВП. Ни один из вышеперечисленных критериев не может рассматриваться как абсолютный и имеет ограниченное использование. В детском возрасте эти вопросы домолекулярно-генетической дифференциальной диагностики MODY с СД1 и СД2 не разработаны.

Отягощенная наследственность. Отягощенная наследственность по СД по аутосомно-доминантному типу считается одним из основных критерием направления на молекулярно-генетическое исследование, до 90% родителей пробандов с MODY имеют нарушения углеводного обмена в семье [98]. 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 [18]. При возникновении мутаций *de novo* в генах, ответственных за развитие MODY, в анамнезе не будет прослеживаться доминантное наследование СД в семье. В исследовании, проведенном в двух национальных центрах Словакии и Чехии, проведено исследование генов *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A* у 150 пробандов без АТ, выраженного ожирения и без

отягощенной наследственности. Дополнительными критериями отбора для MODY3 являлись дебют диабета в молодом возрасте (до 25 лет) и определяемый уровень С-пептида через 3 года после диагностики СД. В изучаемой когорте пациентов диагноз MODY был подтвержден в 39% (58 пробандов), MODY3 - в 8,6% (13 пробандов), из них в 1 случае бессимптомное носительство мутации родителей, 4 случая – мутации *de novo*, в 8 генетический материал родителей был не доступен [99].

Специфические аутоантитела поджелудочной железы. АТ к GAD и IA2 определяются у 90-95% пациентов с впервые диагностированным СД1 [100], и только в 1% пациентов с MODY [101], в популяции у 2% людей определяется положительный титр GAD [102]. АТ к GAD и IA2 сохраняют свое дифференциально-диагностическое значение в течение длительного периода после диагностики СД, так как данные АТ определяются у 56% пациентов даже через 19 лет после диагностики СД1 [103].

В работе J.Urbanova et al. у 31% пациентов с MODY3 выявлен положительный титр АТ (GAD, IA2) [104]. В исследовании, проведенном в Австрии и Германии, положительный титр АТ был у 17% пациентов с MODY [17].

С-пептид. Определение секреции С-пептида используется для проведения дифференциальной диагностики между MODY и СД 1 типа. У пациентов с MODY2 и MODY3 определяется сохранный уровень С-пептида при длительности заболевания, превышающей период ремиссии, у пациентов с СД1 при аналогичной длительности заболевания уровень С-пептида низкий или не определяется [105]. Дифференциально-диагностическим критерием MODY считается определяемый уровень С-пептида при гликемии >8 ммоль/л при длительности СД 3 года [106]. Базальный уровень С-пептида у пациентов с MODY и СД1 при небольшой длительности СД не различается [52], однако недостаточно изучен вопрос о возможностях применения стимулированного уровня С-пептида для проведения дифференциальной диагностики в период

клинико-лабораторной ремиссии СД1, а также при СД2, в том числе с учетом возрастных особенностей.

Ожирение. Ожирение не характерно для пациентов с MODY. Однако с увеличением частоты ожирения, в том числе в молодом возрасте, увеличивается частота случаев MODY в сочетании с ожирением [107]. Например, в исследовании Bellanne-Chantelot et al. 28% пациентов с MODY3 имели избыток массы тела, в среднем ИМТ составил 23,9 кг/м² (17,1-42,6 кг/м²) [78]. Считается, что ИР у детей с избыточной массой тела обуславливает более раннее развитие СД [108]. По мнению Dogia A. et al., у пациентов с MODY ожирение может быть фактором более ранней диагностики заболевания и более тяжелого течения [109].

Биохимические маркеры. У взрослых пациентов использование уровней С-реактивного белка, ЛПВП в качестве дифференциально-диагностических критериев для MODY3 основано на участии *HNF1A* в регуляции из синтеза. Уровень С-реактивного белка снижен при MODY3 по сравнению с СД1 и СД2 и рассматривается как полезный показатель при дифференциальной диагностике MODY3 и СД2 [11]. Однако использование данного маркера ограничена повышением С-реактивного белка при воспалительных заболеваниях. При MODY3 отмечается повышенный уровень ЛПВП и более низкий уровень триглицеридов по сравнению с СД2 [85].

Модель прогнозирования вероятности MODY у пациента. В исследовании Sheilds B. et al на основании анализа клинических данных 594 пробандов с MODY (243 - с MODY2, 296 - с MODY3, 55 - с MODY1), 278 пациентов с СД1 и 319 пациентов с СД2, при использовании методов логистической регрессии, дискриминационного анализа, деревьев классификации создана модель прогнозирования вероятности MODY для лиц, у которых СД диагностирован в возрасте до 35 лет. Данная модель представлена в виде он-лайн калькулятора, доступного на сайте www.diabetesgenes.org. Ограничениями данного исследования является то, что в него включены пациенты с классическим течением СД1 и СД2, в то время как наибольшая сложность в дифференциальной диагностике возникает именно в случаях пограничного течения СД1и СД2 [98].

Таким образом, MODY по-прежнему привлекает к себе внимание исследователей, поскольку многие аспекты его не разработаны. Большинство исследований проведено на молодых взрослых пациентах. Полученные данные свидетельствуют о том, что несмотря на достаточно яркий фенотип диагностика MODY представляет собой достаточно трудную задачу, так как MODY скрывается под масками СД1 и СД2. Распространенность MODY и соотношение его подтипов в популяциях различается, что может быть обусловлено разными критериями направления на молекулярно-генетическое исследование. Для детского возраста критерии направления на молекулярно-генетическое исследование не разработаны. Исследования, посвященные особенностям клинического течения MODY2 и MODY3 среди детей, единичные и проведены на небольшом количестве пациентов. Вопросы ИР при MODY, а также возрастные особенности секреции инсулина также мало изучены.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных пациентов

Молекулярно-генетическое исследование генов *GCK* и *HNF1A* проведено у 180 пробандов (93 мальчика, 87 девочки), у которых нарушения углеводного обмена клинически интерпретированы как MODY. Критериями для направления на молекулярно-генетическое исследование служили: мягкая манифестация СД, длительный период клинико-лабораторной ремиссии (отсутствие или низкая ($<0,4$ ед/кг/сутки) потребность в инсулине) в течение 2-3 лет от начала заболевания, сохранная секреция С-пептида при длительности заболевания более 2-3 лет, отсутствие специфических АТ в анамнезе и/или семейная концентрация СД. Алгоритм отбора пациентов для направления на молекулярно-генетическое исследование генов *GCK* и *HNF1A* представлен на рисунке 2.1. Таким образом, первоначально в группу включили лиц с мягкой манифестацией СД или быстро наступающей клинико-лабораторной ремиссией, сохранной секрецией С-пептида и отрицательным титром АТ. В случаях отсутствия СД у одного из родителей, им проводилось исследование углеводного обмена (ПГТТ и/или HbA1c). В случаях отсутствия нарушений углеводного обмена у родителей пациенты оставались под наблюдением в течение 2 лет, при сохраняющейся низкой потребности в инсулине (или ее отсутствия) и сохранной секреции С-пептида у пробандов также проводилось молекулярно-генетическое исследование. Возраст молекулярно-генетической диагностики составил 10,1 лет [6,5; 12,5], длительность заболевания - 2,0 года [0,9; 3,9]. Наследственность по СД былаотягощена у 83,7% пациентов: в трех поколениях – в 46,1%, только у родственников 1 ст.родства – в 23,6%, только у родственников 2 ст.родства – в 14,0%, Диагностика на доклинической стадии была у 75,0%, клинические проявления СД отмечались у 25,0%.



Рисунок 2.1. Алгоритм отбора пациентов для направления на молекулярно-генетическое исследование генов *GCK* и *HNF1A*

MODY2 диагностирован при выявлении гетерозиготной мутации в гене *GCK*, MODY3 - гетерозиготной мутации в гене *HNF1A*. По результатам молекулярно-генетического обследования MODY2 диагностирован у 79 пробандов, MODY3 – у 19 пробандов. Молекулярно-генетическое исследование *GCK* также проведено 31 родителю и 12 sibсам пробандов с MODY2, диагноз верифицирован у 28 родителей и 9 sibсов. Исследование гена *HNF1A* проведено у 6 родителей и 4 sibсов, у 6 родителей и 3 sibсов MODY3 был подтвержден.

В исследование включено 85 пациентов с возрастом диагностики СД до 18 лет с MODY2 (79 пробандов и 6 sibсов), 20 пациентов с MODY3 (19 пробандов и 1 sibс). В динамике обследовано 30 пациентов с MODY2 и 4 - с MODY3.

У 5 пробандов верифицированы другие подтипы MODY, данные пробанды из исследования исключены.

Среди пробандов, у которых не выявлено мутаций в генах *GCK* и *HNF1A*, а также других подтипов MODY (n=77), выделены группы:

- Группа пациентов с СД1 (n=40). СД1 верифицирован на основании выявления АТ в высоком титре (IA2 в титре 144-400 Ед/мл, GAD 15-73 Ед/мл), появление нарастающей потребности в инсулине в дозе 0,5-1 ед/кг/сутки при динамическом наблюдении в течение 2-3 лет. Диагностика СД в 52,5% носила случайный характер. Возраст диагностики составил 11,6 лет [8,4; 13,2]. В 72,5% наследственность по СД была отягощена: в 20% - в трех поколениях, в 17,5% - только у родственников 1 ст.родства, в 35% - только у родственников 2 ст.родства. В 42,5% отмечалась полная, в 57,5% - частичная клинико-лабораторная ремиссия при длительности заболевания 1,1 года [0,6; 2,0].

- Группа пациентов с СД2 (n=10). СД2 диагностирован на основании отсутствия АТ в высоком титре, отсутствия потребности в инсулине в течение 2-3 лет, наличия ИР (60%) и ожирения (60%). Диагностика носила случайный характер в 50%, возраст диагностики составил 11,6 лет [10,4; 12,6]. В 70% наследственность по СД была отягощена: в 40% - в трех поколениях, в 10% - только у родственников 1 ст.родства, в 20,0% - только у родственников 2 ст.родства. Длительность заболевания составила 3,3 года [1,8; 5,2].

- Группа пациентов, у которых тип СД не верифицирован (n=27). Диагностика в 63,0% была случайной, медиана возраста диагностики нарушений углеводного обмена составила 10,1 лет [6,8; 13,5], длительность заболевания при обследовании - 2,9 года [1,2; 4,5]. Наследственный анамнез по СД был отягощен в 81,6%: в трех поколениях – в 44,4%, только у родственников 1 ст.родства – в 22,3%, 2 ст.родства – в 14,9%.

С целью изучения особенностей течения MODY2 результаты обследования были сгруппированы:

- В зависимости от длительности заболевания (до года, 1-3 года, более 3 лет) (включая данные динамических обследований);
- В зависимости от возраста обследования (до 6 лет, 7-12 лет, 13-18 лет) (включая данные динамических обследований);
- В зависимости от наличия или отсутствия ИР;

- В зависимости от возраста диагностики нарушений углеводного обмена: до года и после года.

С целью изучения особенностей течения MODY3 результаты обследования были сгруппированы:

- В зависимости от длительности заболевания (до года, 1-3 года, более 3 лет) (включая данные динамических обследований);
- В зависимости от возраста обследования (7-12 лет, 13-18 лет) (включая данные динамических обследований);
- В зависимости от наличия или отсутствия ожирения.

С целью выделения дифференциальных критериев для MODY проведено сравнение между группами:

- MODY«+» и MODY«-». В группу MODY«+» были включены пациенты (n=105) с верифицированным MODY2 или MODY3, MODY«-» - группа пациентов СД1 (n=40), с СД2 (n=10) и группа с неверифицированным типом СД (n=27);
- Для выделения дифференциально-диагностических критериев MODY2 и MODY3 проведено сравнение с группами пациентов с СД1 (n=40) и СД2 (n=10).

Контрольную группу при исследовании специфических АТ составили 55 пациентов с СД1 в стадии частичной или полной клинико-лабораторной ремиссии, медиана возраста диагностики 11,1 года (8,5; 12,9), длительность заболевания 1,0 год (0,5; 1,6) и 66 пациентов с СД2 (данные науч. сотрудника Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, к.м.н. Ереминой И.А.), медиана возраста диагностики 13 лет (11,5; 15,5), длительность наблюдения 2,6 лет (1,5; 4,5).

Контрольную группу при исследовании *HLA-DRB1,DQ*-генов составили 599 больных СД1, средний возраст 7,5 лет (1,2-15,8), с длительностью заболевания от 0 до 9 лет, находившихся на обследовании в ФГБУ ЭНЦ (данные вед. науч. сотрудника Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, к.м.н. Титович Е.В.).

Контрольную группу при исследовании *HLA-DRB1,DQ*-генов составили 64 больных с СД2, находившихся на обследовании в ФБГУ ЭНЦ (данные науч. сотрудника Института детской эндокринологии ФБГУ ЭНЦ, к.м.н. Ереминой И.А.). Медиана возраста диагностики 13 лет [11,5; 15,5], длительность наблюдения 2,6 лет [1,5; 4,5].

2.2. Методы исследования

Работа выполнена в Институте детской эндокринологии (директор – член-корр. РАН, проф. Петеркова В.А.) ФБГУ Эндокринологический научный центр Минздрава России (директор – академик РАН, Дедов И.И.).

Общеклиническое обследование включало изучение жалоб, анамнеза, изучение семейного анамнеза, осмотр, оценку антропометрических данных, ИМТ рассчитан по формуле ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$). ИМТ оценивался по нормативам ВОЗ для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS — standard deviation score). Диагностическим критерием ожирения был принят $\text{SDS ИМТ} > 2,0$ (ВОЗ 2007).

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом прямого секвенирования экзонов 1a, 2-10 и примыкающих участков интронов гена *GCK*, экзонов 1-10 и примыкающих участков интронов гена *HNF1a*. Геномная ДНК выделялась из периферической крови с помощью наборов QIAamp DNA blood kit (Qiagen, USA). С ПЦР амплифицированными последовательностями экзонов после очистки (QIAquick PCR Purification kit, Qiagen, USA) проводилась реакция терминирования элонгации (Big Dye Terminator Cycle Sequencing kits V1.1 Ready Reaction, ABI PRISM/PE Biosystems, USA), продукт реакции очищался и анализировался с помощью капиллярного электрофореза (ABI PRISM 310 Genetic Analyzer, ABI PRISM/PE Biosystems, USA) (лаборатория генетики и клинической иммунологии ФБГУ ЭНЦ, зав. лабораторией – к.б.н. О.Н. Иванова).

Биохимическое исследование крови проводилось в биохимической лаборатории ФБГУ ЭНЦ (рук. – Ильин А.В.): определение в плазме уровня

глюкозы; в сыворотке - уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) - проводилось на биохимическом анализаторе «Architect plusC4000» (Abbott Diagnostics, США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. Гликированный гемоглобин (HbA1c) - определялся методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе «Diastat» («BioRad», США) с использованием набора того же производителя по унифицированной методике.

Гормональные исследования крови проведены в лаборатории гормонального анализа ФБГУ ЭНЦ (рук. – проф. Гончаров Н.П.): определение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида проводилось методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 фирмы «RocheDiagnostics» (Швейцария). Референсные значения ИРИ - 2,3-26,4 мкЕд/мл, С-пептида - 1,1-1,4 нг/мл.

Исследования аллельного полиморфизма генов DRB1, DQA1, DQB1 HLA класса с использованием коммерческого набора для типирования генов HLA «НПФ ДНК-технологии» методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции проведены в лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией – к.б.н. О.Н. Иванова). Как показали предыдущие исследования, в российской популяции к HLA-гаплотипам наиболее высокого риска развития СД1 относятся *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8)* и *DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201 (DQ2)* [110]. У больных с MODY была проанализирована частота различных комбинаций гаплотипов (генотипов), определяющих риск развития СД1. Высокий риск определялся при наличии сочетания 2 гаплотипов высокого риска *DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201(DQ2)*, *DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8): DQ2/DQ8, DQ/DQ2, DQ8/DQ8*. Средний или умеренный риск – сочетание одного из гаплотипов высокого риска со всеми другими (таблица 2.1).

Таблица 2.1. Группы генетического риска [110]

Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
<i>DQ2/DQ8;</i> <i>DQ2/DQ2;</i> <i>DQ8/DQ8</i>	<i>DQ2/X;</i> <i>DQ8/X;</i> Где X – другой гаплотип, кроме <i>DQ8, DQ2</i>	<i>X/X,</i> где X – другой гаплотип, кроме <i>DQ8, DQ2</i>

Иммунологическое исследование проведено в лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией – к.б.н. О.Н. Иванова). Определялись АТ к цитоплазматическим структурам β -клеток (ICA), АТ к глутаматдекарбоксилазе (GADA), АТ к тирозинфосфатазе (IA-2) и антиинсулиновых АТ (IAA). Количественное определение ICA, GADA и IAA в сыворотке крови обследованных определяли с помощью иммуноферментных наборов «Isletest-ICA, GADA, IAA» фирмы «Biomerica» согласно методике производителя. Количественное определение IA-2 в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Medizym» фирмы «Medipan MGBH». При анализе пациенты с пограничным титром АТ расценивались как антитело-отрицательные.

Диагностические пробы

Оценка состояния углеводного обмена проводилась при проведении стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). При уровне $HbA1c > 7,0\%$ и повышении гликемии в течении суток $> 11,1$ ммоль/л проводилась проба со стандартным углеводистым завтраком, содержащим 50 г углеводов. Если пациент находился на терапии инсулином, исследования собственной секреции ИРИ не проводилось. У пациентов на пероральной сахароснижающей терапии препараты метформина отменялась за 3-5 дней до исследования, препараты СМ отменялись с вечера предыдущего дня.

При MODY2 уровень гликемии исследован в условиях нагрузки - глюкозой (ПГТТ) или стандартным углеводным завтраком на 5 ХЕ. Стимулированный

уровень гликемии в ходе ПГТТ на 60 мин. составил 11,2 ммоль/л [9,9;12,7] (n=62), на 120 мин. – 9,4 ммоль/л [8,3; 11,1] (n=65). Стимулированный уровень гликемии в ходе пробы с нагрузкой завтраком на 60 мин. составил 7,5 ммоль/л [7,0; 9,8] (n=9), на 120 мин. – 8,1 ммоль/л [7,0; 8,7] (n=10) и был достоверно ниже, чем при нагрузке глюкозой, $p=0,001$ и $p=0,007$ соответственно. Выявлена более низкая секреция ИРИ при нагрузке стандартным углеводным завтраком, чем в ходе ПГТТ, однако данное различие статистически не достоверно. Секреция С-пептида при нагрузке углеводным завтраком не различалась на 60 мин. и была достоверно ниже на 120 мин. Учитывая полученные различия, при анализе углеводного обмена, секреции ИРИ и С-пептида при MODY2 был использован только ПГТТ.

При MODY3 не выявлено различий между стимулированным уровнем гликемии при ПГТТ и при нагрузке углеводистым завтраком: на 60 мин. - 13,3 ммоль/л [11,0; 14,8] (n=12) против 11,1 ммоль/л [10,1; 13,9] (n=5) ($p=0,4$), на 120 мин. – 14,3 ммоль/л [10,5; 15,7] (n=12) против 11,1 ммоль/л [10,5; 14,0] (n=5) ($p=0,4$). Секреция ИРИ на 60 мин. составляла 19,4 мкЕд/мл [14,1; 40,6] против 39,6 мкЕд/мл [33,3; 44,5], $p=0,2$, на 120 мин. - 24,6 мкЕд/мл [19,2; 41,4] против 22,4 мкЕд/мл [8,5; 37,8], $p=1$, при ПГТТ и при пробе с завтраком соответственно. Секреция С-пептида на 60 мин. составляла 3,6 нг/мл [3,0; 5,2] против 5,0 нг/мл [3,5; 7,0], $p=0,4$, на 120 мин - 5,6 нг/мл [4,3; 7,1] против 4,2 нг/мл [3,4; 6,3], $p=0,4$, при ПГТТ и при пробе с завтраком соответственно. При проведении ПГТТ и пробы с завтраком не получено достоверных различий в уровне гликемии, ИРИ и С-пептида, что может быть обусловлено небольшим числом пациентов с MODY3, у которых проведена проба с нагрузкой завтраком. Результаты, получены в ходе ПГТТ и пробы с завтраком у пациентов с MODY3, были объединены.

Интерпретация результатов ПГТТ проводилась согласно рекомендациям ISPAD (2014) [111]: уровень гликемии менее 5,6 ммоль/л - норма, 5,6-6,9 ммоль/л - нарушенная гликемия натощак, 7,0 ммоль/л и выше - СД. Уровень глюкозы в плазме через 2 часа после нагрузки: менее 7,8 ммоль/л – нормальная толерантность к глюкозе, 7,8-11,0 ммоль/л – нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), 11,1 ммоль/л и выше – СД. При проведении пробы с завтраком уровень

гликемии $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 часа считался диабетическим, при уровне гликемии менее 11,1 ммоль/л не оценивался, согласно критериям ISPAD (2014). Секреция ИРИ и С-пептида оценивалась натощак, через 60 мин. и 120 мин. после нагрузки глюкозой. Проба проводилась натощак (период голодания – 11-12 часов). Базальный образец крови забирался до нагрузки глюкозой, путем пункции и постановки венозного катетера. Забор образцов крови производился через 60 и 120 мин после нагрузки.

Для оценки ИР рассчитан индекс НОМА-IR (homeostasis model assessment) по формуле: $(ИРИ_0 \times Гл_0) / 22,5$, где ИРИ — иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл, Гл — глюкоза, ммоль/л. ИР диагностировалась при значении индекса $НОМА > 3,2$ [112].

Гиперинсулинемический нормогликемический клэмп-тест проведен 8 пациентам с MODY2 (к.м.н. Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О.), оценка ИР проводилась путем расчета М-индекса (скорость утилизации глюкозы) [113].

Статистический анализ результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0 (США). Данные представлены в виде медианы значения и интерквартильного размаха (Ме [25; 75 перцентиль]). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, для двух связанных выборок - критерий Вилкоксона, по качественным признакам - критерий хи-квадрат χ^2 . Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости различий принимался $\geq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. MODY2 у детей и подростков

3.1.1. Клинико-лабораторная характеристика детей и подростков с MODY2

Диагноз MODY2 в возрасте до 18 лет верифицирован у 85 пациентов (79 пробандов и 6 сибсов).

MODY2 чаще встречался у мальчиков, соотношение девочек к мальчикам составило 1:1,4, однако различие статистически недостоверно.

Антропометрические показатели при рождении проанализированы у детей от одноплодной беременности при сроке гестации 38-41 недели (n=64). Средняя масса тела составляла 3190 ± 507 г, длина тела – $51,4 \pm 2,4$ см. Медиана SDS массы тела при рождении составляла -0,7 [-1,8; 0,1] (n=66), SDS длины тела - 0,7 [-0,5; 1,5] (n=60).

При анализе семейного анамнеза выявлено, что у родственников 1 ст.родства нарушения углеводного обмена отмечались в 82,3% случаев, у родственников 2 ст.родства – в 58,2%. Наследственный анамнез отягощен в трех поколениях у 53,2% пробандов.

Медиана возраста выявления нарушений углеводного обмена составила 8,0 лет [4,3; 11,0] (n=85), причем у 10 пациентов (11,8%) нарушения углеводного обмена диагностированы в возрасте до года. Медиана уровня гликемии натощак составляла 6,8 ммоль/л [6,5; 7,4] (n=81), HbA1c – 6,5% [6,2; 6,7] (n=58). Диагностический для СД уровень гликемии (выше 7,0 ммоль/л) определялся у 39,5% детей и подростков, диагностический уровень HbA1c (выше 6,5%) - у 51,7% пациентов. Диагностика нарушений углеводного обмена в 77,6% (n=66) случаев была случайной - при диспансерном обследовании или обследования по поводу сопутствующего заболевания (острый и хронический бронхит, ОРВИ, хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит, бронхиальная астма, ламеллярный ихтиоз, перед хирургическими вмешательствами). У пациентки с

сочетанием MODY2 и синдрома Шерешевского-Тернера гипергликемия была выявлена на фоне терапии рекомбинантным гормоном роста. У 15,3% (n=13) детей и подростков исследование углеводного обмена проведено в связи с высокой концентрацией СД в семье. Клинические проявления СД отмечались в 7,1% (n=6) случаев: у 6 пациентов - полидипсия, у 5 - полиурия, у 4 - снижение массы тела на 1-3 кг за несколько месяцев до выявления нарушений углеводного обмена, глюкозурия при диагностике нарушений углеводного обмена выявлена у двух пациентов (2,4%). Кетонурии не отмечалось. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с MODY2 представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с MODY2

Клинико-лабораторный показатель	Значение
Соотношение полов, ж:м	1:1,4
Возраст диагностики, лет	8,0 [4,3; 11,0]
Гликемия при диагностике, ммоль/л	6,8 [6,5; 7,4]
HbA1c, %	6,5% [6,2; 6,7]
Отягощенная наследственность (%):	
1 ст. родства	82,3
2 ст. родства	58,2
в 3-х поколениях	53,2
Характер диагностики (%):	
случайная	77,6
обследование по поводу отягощенной наследственности	15,3
клинические проявления СД	7,1
Терапия при диагностике (%):	
инсулин	5,9
метформин	5,9
препараты СМ	1,2

Возраст пациентов при проведении полного клинико-лабораторного обследования составил 11,1 лет [7,5;15,0], длительность заболевания - 2 года [0,7; 4,5]. Медиана индекса массы тела составила 18,2 кг/м² [16,3; 21,0], SDS ИМТ 0,1 [-0,6; 0,9]. Частота ожирения у детей и подростков с MODY2 (SDS ИМТ ≥2) составила 5,9%.

Уровень HbA1c составил 6,5% [6,3; 6,8], уровень гликемии натощак – 6,6 ммоль/л [6,2; 7,1]. Стимулированный уровень гликемии в ходе ПГТТ на 60 мин. – 11,2 ммоль/л [9,9;12,7] (n=62), на 120 мин.– 9,4 ммоль/л [8,3; 11,1] (n=65).

Уровень гликемии натощак в 19,4% соответствовал нормальным значениям, в 47,3% - нарушению гликемии натощак, в 33,3% достигал значений СД. В ходе ПГТТ на 120 мин. в 12,9% уровень гликемии соответствовал нормальным значениям, в 64,5% - НТГ, в 22,6% - диабетическим значениям (рисунок 3.1). Диагностический для СД уровень HbA1c (выше 6,5%) определялся у 52,4% детей и подростков. У 48,6% уровень гликемии натощак и на 120 мин. в ходе ПГТТ соответствовал диабетическим значениям. У 3 пациентов (3,5%) эти показатели находились в пределах нормы. При оценке совокупности показателей углеводного обмена (уровень гликемии натощак и на 120 мин. в ходе ПГТТ, уровень HbA1c) в 78,5% был диагностирован СД.

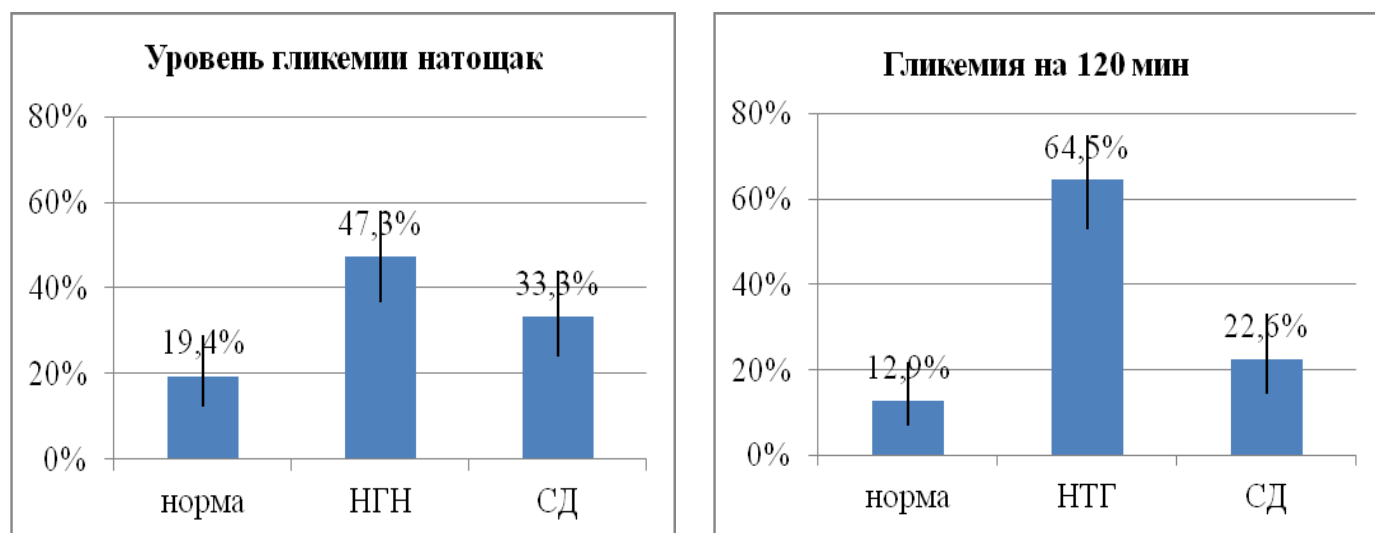


Рисунок 3.1. Степень нарушений углеводного обмена натощак и на 120 минуте в ходе ПГТТ при MODY2

Таким образом, степень нарушения углеводного обмена у детей и подростков с MODY2 может быть различной, однако у большинства пациентов соответствует диабетическим значениям по совокупности показателей углеводного обмена. Для MODY2 характерна гипергликемия натощак и НТГ при проведении ПГТТ.

Базальные уровни ИРИ и С-пептида были в пределах низких нормальных значений и составляли 6,2 мкЕд/мл [3,8; 9,1] (n=66) и 1,5 нг/мл [1,1; 1,9] (n=71).

Стимулированная секреция ИРИ на 60 мин. – 42,5 мкЕд/мл [28,7; 56,0], на 120 мин. – 32,3 мкЕд/мл [21,8; 50,2]. Секреция С-пептида на 60 мин. – 5,6 нг/мл [4,3; 7,4], на 120 мин. – 5,6 нг/мл [4,3; 7,1].

Медиана индекса НОМА-IR составила 1,9 [1,1; 2,8]. ИР (индекс НОМА-IR>3,2) была выявлена у 13 пациентов (15,3%).

В липидном профиле все показатели находились в пределах референсных значений: ОХ составил 4,4 ммоль/л [4,1; 5,1] (n=65), ЛПВП – 1,3 ммоль/л [1,1; 1,6] (n=59), ЛПНП – 2,6 ммоль/л [2,3; 3,3] (n=62), триглицериды – 0,6 ммоль/л [0,5; 0,9] (n=65).

3.1.2. Молекулярно-генетическая характеристика MODY2 у детей и подростков

При проведении молекулярно-генетического исследования гена *GCK* выявлено 60 мутаций, спектр мутаций представлен в таблице 3.2. Мы не нашли в литературе 28 идентифицированных нами мутаций (46,6%). Наиболее часто были выявлены миссенс-мутации – у 81,0% пробандов (n=64), нонсенс-мутации – у 6,3% (n=5), мутации со сдвигом рамки считывания – у 5,1% (n=4), делеции – у 2,5% (n=2), мутации в интроне – у 5,1% (n=4).

Наиболее часто мутации были расположены в 7-ом экзоне – у 19,0% пробандов (n=15), во 2-ом – у 16,5% (n=13), а также в 9-ом – у 13,9% (n=11) и в 5-ом – у 12,7% (n=10) (рисунок 3.2).

Пациенты не различались по возрасту при диагностике нарушений углеводного обмена, по уровню гликемии, HbA1c, секреции ИРИ и С-пептида при обследовании в зависимости от типа мутации и локализации мутации.

Таблица 3.2. Спектр мутаций в гене *GCK*, выявленных у детей и подростков с MODY2 в Российской популяции

Экзон	Мутация	Тип мутации	Описана/не описана	Количество пробандов	Количество пациентов
2	p.D29fsdelA	сдвиг рамки считывания	не описана	1	2
	p.M34R	миссенс	не описана	1	1
	p.R36W	миссенс	[114]	2	2
	p.R43H	миссенс	[115]	1	3
	p.R43C	миссенс	[38]	1	1
	p.G44S	миссенс	[116]	3	4
	p. R46W	миссенс	не описана	1	1
	p. H50D	миссенс	http://grenada.lumc.nl	1	2
	p.V55G	миссенс	не описана	1	1
	p.V55A	миссенс	не описана	1	3
3	p.G72R	миссенс	[117]	1	1
	p.G80S	миссенс	[118]	1	2
	p.T82P	миссенс	не описана	1	3
	p.A114P	миссенс	не описана	1	2
4	p.D124H	миссенс	[38]	1	4
	p.C137R	миссенс	[119]	1	2
	p. L146G	миссенс	не описана	1	2
	p.F150Y	миссенс	[120]	2	2
	p.S151delS	Делеция трех нуклеотитдов приводящая к делеции одной аминокислоты	не описана	1	1
	p.E157K	миссенс	[54]	1	2
	p. D160Y	миссенс	не описана	1	1
5	p.V182M	миссенс	[38]	1	1
	p.L185V	миссенс	не описана	1	1
	p.R186L	миссенс	не описана	1	1
	p.R186fsdelA	миссенс	не описана	1	1
	p.A188T	миссенс	[121]	2	3
	p.R191W	миссенс	[122]	3	3
	p.R191Q	миссенс	[54]	1	1
6	p.T206M	миссенс	[123]	2	3
	p.S212delS	Делеция трех нуклеотитдов приводящая к делеции одной аминокислоты	не описана	1	4

	p.C220X	нонсенс	[124]	1	2
	p.E221K	миссенс	[118]	1	1
	p.V226M	миссенс	[119]	1	1
7	p.G249fsG	сдвиг рамки считывания	не описана	1	1
	p.E256K	миссенс	[125]	3	3
	p.G258C	миссенс	[126]	3	3
	p.G261R	миссенс	[54, 119]	4	5
	p.E265K	миссенс	[127]	1	2
	p.Y273N	миссенс	не описана	2	3
	p.D274N	миссенс	не описана	1	4
8	p.G294D	миссенс	[38]	1	1
	p.G299D	миссенс	[38]	1	1
	p.L307F	миссенс	не описана	1	3
	p.L324P	миссенс	[128]	1	1
9	p.D363N	миссенс	[38]	1	1
	p.C365R	миссенс	не описана	1	2
	p.C371Y	миссенс	[38]	1	1
	p.C372X	нонсенс	не описана	2	5
	p.C382X	нонсенс	не описана	1	1
	p.S383P	миссенс	не описана	1	2
	p.S383L	миссенс	[129]	2	3
	p.T405I	миссенс	[38]	1	1
	p.V406A	миссенс	не описана	1	2
10	p.K420X	нонсенс	не описана	1	2
	p.R422G	миссенс	не описана	1	1
	p.E440fsdelTC GAG	сдвиг рамки считывания	не описана	1	1
	p.S453L	миссенс	[47]	1	1
интрон					
6	int6+2T>G		не описана	2	3
	int6+C>15A		не описана	1	2
8	int8+5G>A		[120]	1	1

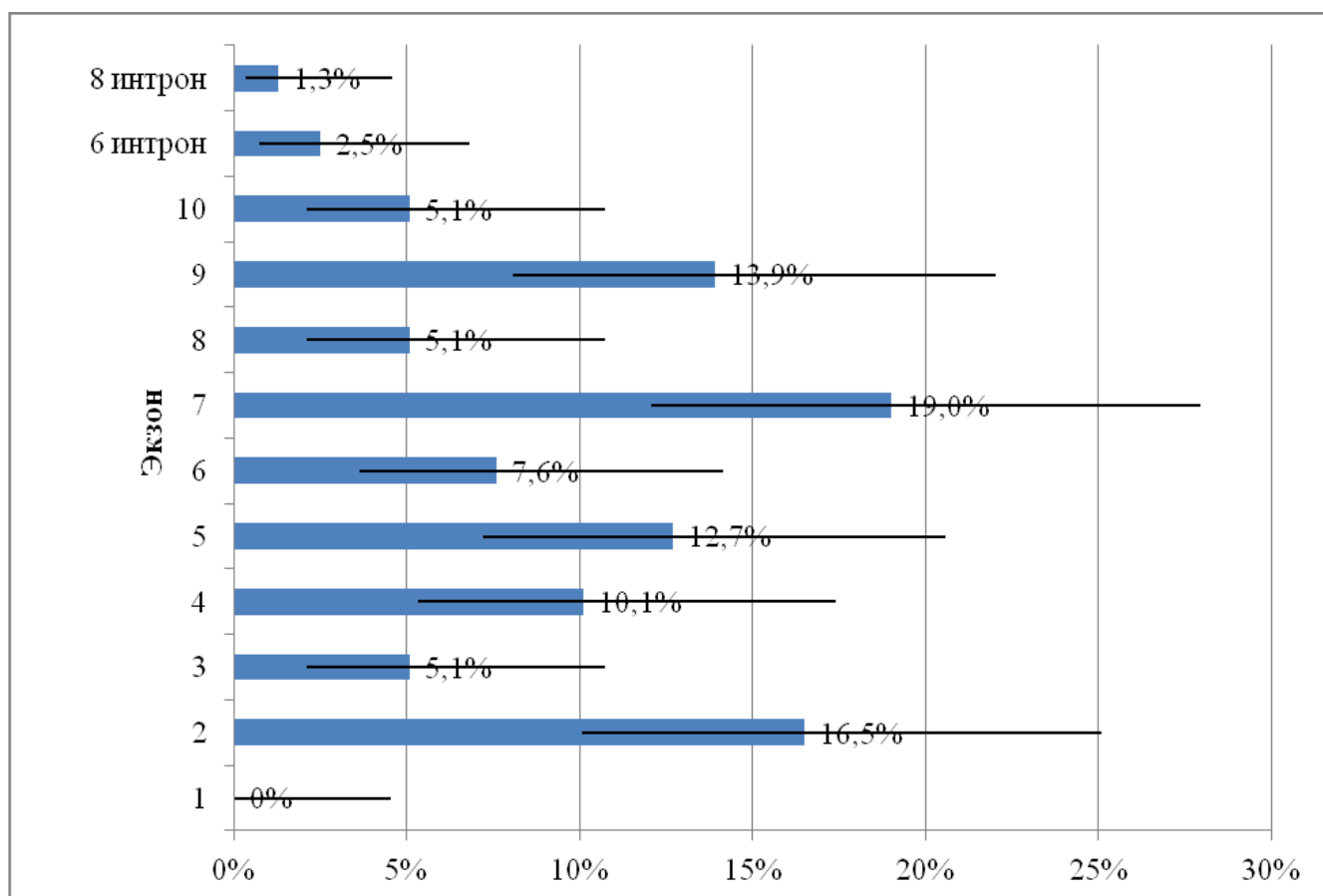


Рисунок 3.2. Гистограмма расположения мутаций в гене *GCK*

3.1.3. Состояние углеводного обмена, секреции инсулина и С-пептида в зависимости от длительности заболевания при MODY2

С целью оценки эволюции состояния углеводного обмена, секреции ИРИ и С-пептида проведен анализ данных параметров при длительности заболевания менее года, 1-3 года и более 3 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от длительности заболевания

Группа	1	2	3	p ^{1,2}	p ^{2,3}	p ^{1,3}
Длительность	<1 года	1-3 лет	> 3 лет			
Число пациентов	37	31	45			
Возраст обследования, г	10,0 [6,5; 13,1]	9,3 [6,4; 14,7]	13,8 [10,9; 16,0]	p=0,9	p=0,002	p<0,001
ИМТ, кг/м ²	17,6 [15,3; 21,3]	17,1 [15,2; 20,0]	19,8 [17,2; 21,0]	p=0,5	p=0,9	p=0,7

SDS ИМТ	-0,1 [-0,7; 0,7]	0,2 [-0,7; 0,7]	0,1 [-0,6; 1,4]	p=0,7	p=0,9	p=0,7
HbA1c, %	6,5 [6,3; 6,7]	6,4 [6,2; 6,8]	6,6 [6,2; 7,1]	p=0,9	p=0,2	p=0,2

Длительность заболевания не влияла на уровень HbA1c (рисунок 3.3), гликемии натощак, а также на уровень стимулированной гликемии (таблица 3.4). Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между длительностью заболевания и показателями углеводного обмена.

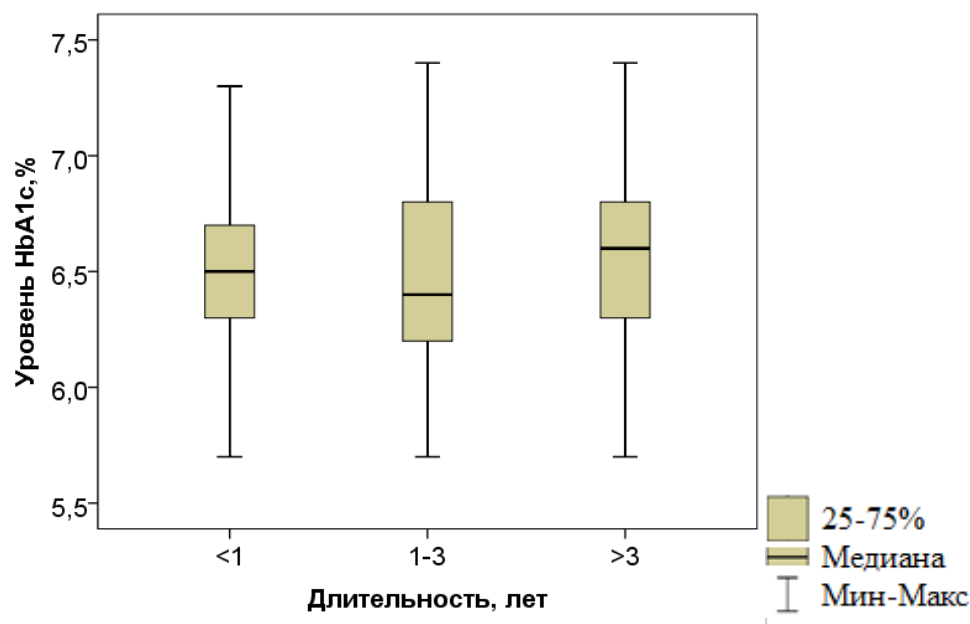


Рисунок 3.3. Уровень HbA1c (в %) в зависимости от длительности заболевания при MODY2

Таблица 3.4. Уровень глюкозы (в ммоль/л) натощак и в ходе нагрузки в зависимости от длительности заболевания при MODY2

Длительность заболевания, лет		Уровень глюкозы плазмы		
		0 мин.	60 мин.	120 мин.
1	<1	6,5 [6,0; 7,0], n=32	10,4 [9,6; 12,8], n=28	9,0 [7,7; 11,2], n=28
2	1-3	6,6 [6,2; 7,0], n=30	11,0 [9,9; 12,0], n=22	8,5 [8,0; 11,5], n=24
3	> 3	6,6 [6,2; 7,1], n=44	11,2 [8,7; 12,7], n=38	9,4 [8,5; 10,6], n=38
$p^{1,2}$		p=0,4	p=0,6	p=0,7
$p^{2,3}$		p=0,8	p=0,8	p=0,4
$p^{1,3}$		p=0,2	p=0,7	p=0,3

Не выявлено различий между базальными уровнями ИРИ и С-пептида, а также в ходе нагрузки (ПГТТ) при длительности заболевания менее года, 1-3 года и более 3 лет. Корреляционный анализ также не выявил взаимосвязи между длительностью заболевания и уровнем ИРИ, С-пептида (таблицы 3.5 и 3.6).

Таким образом, выявлено, что при MODY2 в детском возрасте не отмечается снижения секреторной функции β -клеток поджелудочной железы при длительности заболевания три года и более, а также не выявлено ухудшения углеводного обмена при увеличении длительности заболевания.

Таблица 3.5. Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) при MODY2 в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания, лет		Уровень ИРИ в сыворотке		
		0 мин.	60 мин.	120 мин.
1	<1	8,1 [3,6; 11,6], n=25	43,4 [26,1; 58,4], n=17	35,4 [26,7; 63,8], n=19
2	1-3	5,3 [2,3; 7,5], n=26	34,6 [22,9; 47,1], n=21	25,4 [19,5; 41,1], n=22
3	> 3	6,3 [4,4; 9,3], n=39	48,0 [31,0; 60,9], n=35	33,2 [19,7; 47,5], n=36
$p^{1,2}$		p=0,1	p=0,1	p=0,06
$p^{2,3}$		p=0,1	p=0,2	p=0,2
$p^{1,3}$		p=0,4	p=0,9	p=0,6

Таблица 3.6. Секреция С-пептида (в нг/мл) при MODY2 в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания, г		Уровень С-пептида в сыворотке		
		0 мин.	60 мин.	120 мин.
1	<1	1,6 [0,8; 2,1], n=23	6,2 [4,6; 7,6], n=14	6,8 [4,9; 8,2], n=16
2	1-3	1,2 [0,8; 1,6], n=24	4,7 [3,7; 7,0], n=17	4,7 [3,2; 5,9], n=18
3	> 3	1,6 [1,2; 1,8], n=38	6,4 [4,8; 7,4], n=31	5,7 [4,6; 7,0], n=31
$p^{1,2}$		p=0,3	p=0,1	p=0,06
$p^{2,3}$		p=0,08	p=0,06	p=0,06
$p^{1,3}$		p=0,9	p=0,9	p=0,8

3.1.4. Состояние углеводного обмена, секреции инсулина и С-пептида в зависимости от возраста пациентов

С целью оценки влияния возраста пациентов на углеводный обмен, секрецию ИРИ и С-пептида выделены 3 возрастные группы: 1-я группа - возраст до 6 лет, 2-я группа - 7-12 лет, 3-я группа - 13-18 лет. Клиническая характеристика пациентов в разных возрастных группах представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от возраста обследования

	1	2	3	$p^{1,2}$	$p^{2,3}$	$p^{1,3}$
	0-6 лет	7-12 лет	13-18 лет			
Число пациентов	23	51	51			
Длительность, лет	1,1 [0,25; 2,1]	1,3 [0,6; 4,0]	3,8 [1,7; 7,0]	$p=0,2$	$p=0,001$	$p<0,001$
SDS	-0,04 [0,6; 1,0]	0,0 [-0,9; 1,4]	0,1 [-0,6; 0,4]	$p=0,9$	$p=0,8$	$p=0,8$
HbA1c, %	6,4 [6,1; 6,7]	6,5 [6,2; 6,8]	6,6 [6,2; 7,1]	$p=0,2$	$p=0,6$	$p=0,06$

При анализе состояния углеводного обмена установлено, что уровень HbA1c не различался в возрастных группах (рисунок 3.4).

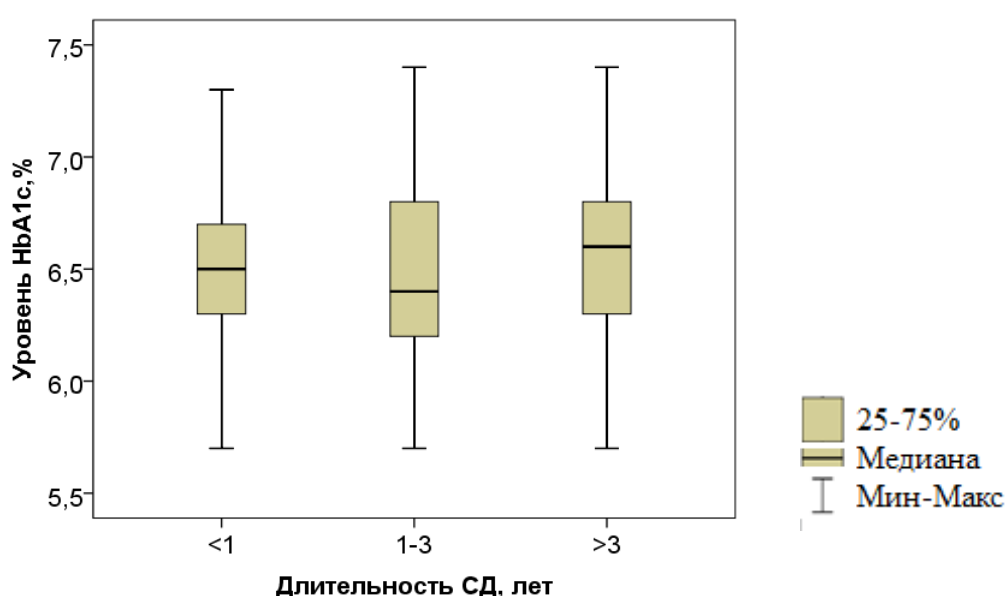


Рисунок 3.4. Уровень HbA1c (в %) в разных возрастных группах при MODY2

Уровень гликемии натощак определялся достоверно ниже в возрасте до 6 лет и составлял 6,2 ммоль/л [5,5; 6,4] против 6,6 ммоль/л [6,3; 7,0] в возрасте 7-12 лет и 6,6 ммоль/л [6,2; 7,1] в возрасте 13-18 лет ($p<0,001$). В условиях ПГТТ уровень гликемии на 120 мин. был ниже в возрасте до 6 лет по сравнению с уровнем гликемии в возрасте 7-12 лет: 8,6 ммоль/л [7,2; 9,4] и 9,6 ммоль/л [8,4; 11,3] ($p=0,03$). Уровень гликемии натощак и в условиях нагрузки ПГТТ при исследовании в возрасте 7-12 лет и 13-18 лет не различались (таблица 3.8). При проведении корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь между возрастом пациентов и уровнем гликемии натощак ($r=0,287$, $p=0,002$)

(рисунок 3.5), взаимосвязи между возрастом пациентов и уровнем гликемии в ходе нагрузки (ПГТТ), а также с уровнем HbA1c не выявлено.

Таблица 3.8. Уровень глюкозы (в ммоль/л) натощак и в ходе нагрузки в зависимости от длительности заболевания при MODY2

Возраст, лет		Уровень глюкозы в плазме		
		0 мин.	60 мин.	120 мин.
1	0-6	6,2 [5,5; 6,4], n=19	11,6 [9,6; 12,2], n=12	8,6 [7,2; 9,4], n=13
2	7-12	6,6 [6,3; 7,0], n=46	11,3 [9,7; 12,9], n=32	9,6 [8,4; 11,3], n=39
3	13-18	6,6 [6,2; 7,1], n=48	11,0 [9,5; 12,5], n=39	9,0 [7,7; 10,7], n=41
$p^{1,2}$		$p<0,001$	$p=0,9$	$p=0,03$
$p^{2,3}$		$p=0,9$	$p=0,3$	$p=0,2$
$p^{1,3}$		$p<0,001$	$p=0,6$	$p=0,2$

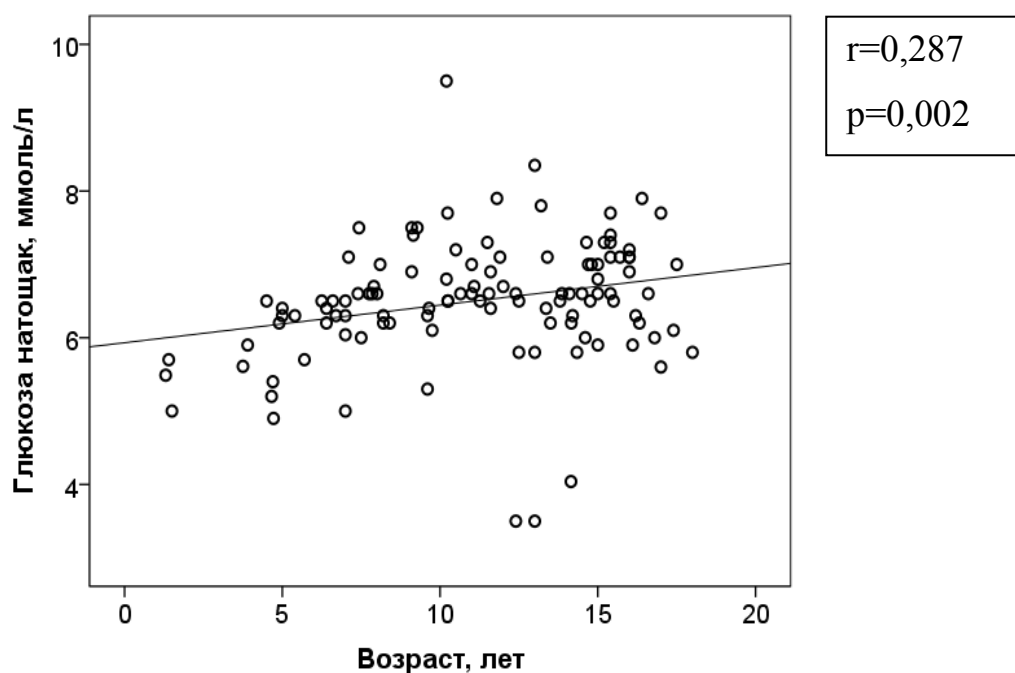


Рисунок 3.5. Корреляционная взаимосвязь между возрастом и уровнем глюкозы плазмы натощак при MODY2

Достоверно самый низкий базальный и стимулированный в ходе ПГТТ уровень ИРИ (таблица 3.9, рисунок 3.6) был выявлен в возрасте до 6 лет. Уровень базального ИРИ в возрасте до 6 лет составил 1,7 мкЕд/мл [0,7; 3,8], в ходе ОГТТ на 60 мин. – 20,3 мкЕд/мл [15,8; 35,6], на 120 мин. – 7,3 мкЕд/мл [4,7; 21,3]. В возрасте 7-12 лет базальный уровень ИРИ составил 6,2 мкЕд/мл [4,9; 9,3], на 60 мин. – 39,7 мкЕд/мл [22,9; 55,2], на 120 мин. – 36,4 мкЕд/мл [27,0; 52,0]. В возрасте

13-18 лет базальный уровень ИРИ составил 7,6 мкЕд/мл [5,4; 11,0], стимулированный уровень ИРИ на 60 мин. – 49,1 мкЕд/мл [35,3; 61,1], на 120 мин. – 33,6 мкЕд/мл [24,4; 48,8]. Различий между секрецией базального и стимулированного в ходе нагрузки ИРИ в возрасте 7-12 лет и 13-18 лет не выявлено.

Таблица 3.9. Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) у пациентов с MODY2 в различных возрастных группах

Возраст, лет		Уровень ИРИ в сыворотке			в мкЕд/мл	
		0 мин.	60 мин.	120 мин.		
1	0-6	1,7 [0,7; 3,8], n=15	20,3 [15,8; 35,6], n=10	7,3 [4,7; 21,3], n=11		
2	7-12	6,2 [4,9; 9,3], n=33	39,7 [22,9; 55,2], n=27	36,4 [27,0; 52,0], n=29		
3	13-18	7,6 [5,4; 11,0], n=44	49,1 [35,3; 61,1], n=31	33,6 [24,4; 48,8], n=38		
$p^{1,2}$		$p<0,001$	$p=0,01$	$p<0,001$		
$p^{2,3}$		$p=0,2$	$p=0,1$	$p=0,4$		
$p^{1,3}$		$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$		

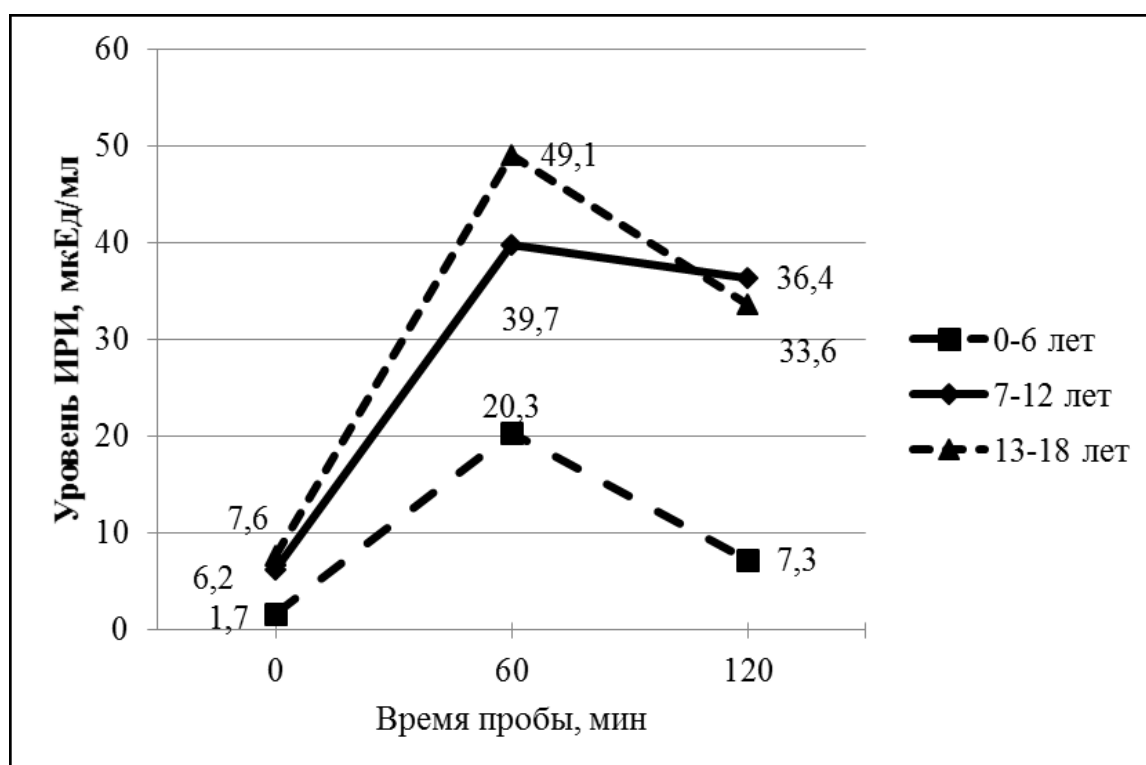


Рисунок 3.6. Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) у пациентов с MODY2 в различных возрастных группах

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь между возрастом пациентов и уровнем ИРИ натощак ($r=0,373$, $p<0,001$) (рисунок 3.7) и в ходе нагрузки на 60 мин. ($r=0,369$, $p=0,001$) и 120 мин. ($r=0,369$, $p=0,001$).

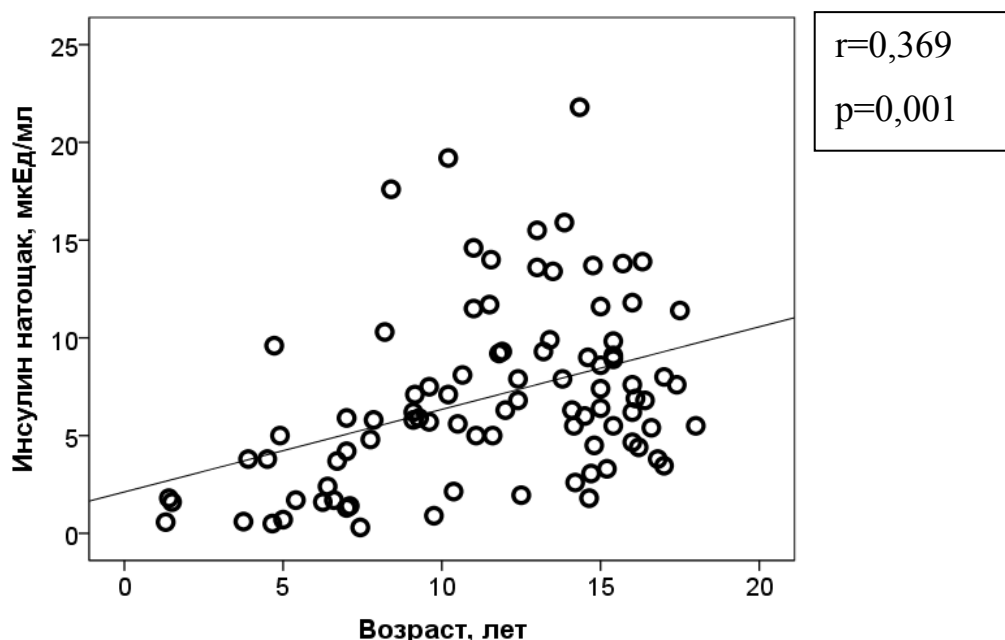


Рисунок 3.7. Корреляционная взаимосвязь между возрастом и уровнем ИРИ сыворотки натощак при MODY2

Анализ секреции С-пептида показал (таблица 3.10, рисунок 3.8), что достоверно наиболее низкий базальный уровень С-пептида определялся в возрасте до 6 лет и составлял 0,7 нг/мл [0,5; 0,9], далее отмечалось достоверное увеличение базальной секреции С-пептида с увеличением возраста пациентов. В возрасте 7-12 лет базальная секреция С-пептида составляла 1,4 нг/мл [1,0; 1,7], в возрасте 13-18 лет - 1,8 нг/мл [1,5; 2,2]. Наиболее высокая секреция С-пептида на 60 мин. выявлена при исследовании в возрасте 13-18 лет и составляла 6,9 нг/мл [5,7; 7,8] против 3,9 нг/мл [2,9; 5,0] в возрасте до 6 лет ($p<0,001$) и 5,1 нг/мл [4,2; 6,9] в возрасте 7-12 лет ($p=0,01$). Стимулированная секреция С-пептида не различалась при исследовании у детей в возрасте до 6 лет и в 7-12 лет. Наиболее высокий стимулированный уровень С-пептида на 120 мин. отмечался при исследовании у детей в возрасте 13-18 лет - 6,5 нг/мл [5,0; 8,1].

Таблица 3.10. Секреция С-пептида сыворотки (в нг/мл) у пациентов с MODY2 в различных возрастных группах

Возраст, лет		Уровень С-пептида в сыворотке		
		0 мин.	60 мин.	120 мин.
1	0-6	0,7 [0,5; 0,9], n=12	3,9 [2,9; 5,0], n=8	3,0 [2,0; 4,4], n=8
2	7-12	1,4 [1,0; 1,8], n=39	5,1 [4,2; 6,9], n=27	5,6 [4,8; 7,4], n=29
3	13-18	1,8 [1,5; 2,2], n=38	6,9 [5,7; 7,8], n=29	6,5 [5,0; 8,1], n=30
$p^{1,2}$		$p<0,001$	$p=0,02$	$p<0,001$
$p^{2,3}$		$p=0,001$	$p=0,01$	$p=0,4$
$p^{1,3}$		$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$

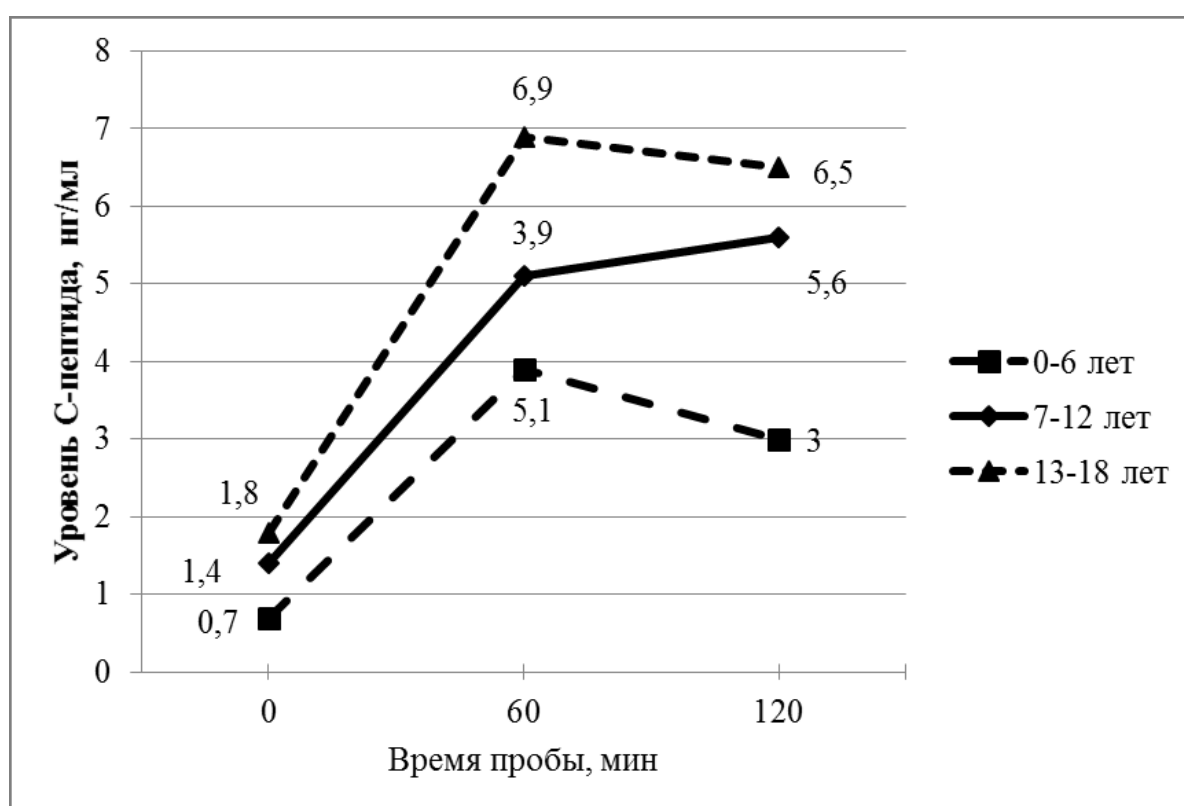


Рисунок 3.8. Секреция С-пептида (в нг/мл) у пациентов с MODY2 в различных возрастных группах

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь между возрастом пациентов и уровнем С-пептида натощак ($r=0,570$, $p<0,001$) (рисунок 3.9) и в ходе нагрузки (ПГТТ) ($r=0,397$, $p=0,03$) на 60 мин. ($r=0,504$, $p<0,001$) и 120 мин. ($r=0,235$, $p=0,04$).

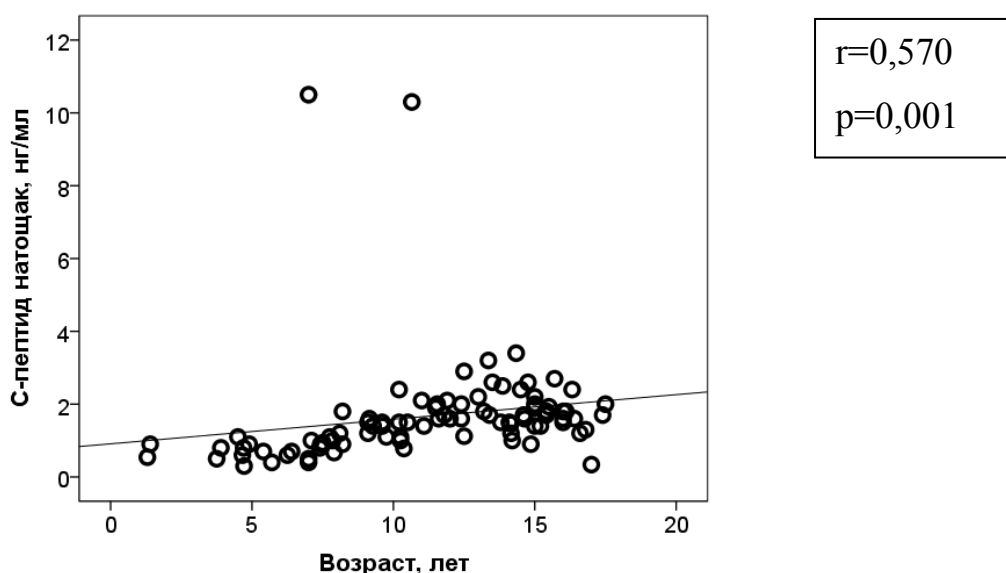


Рисунок 3.9. Корреляционная взаимосвязь между возрастом и уровнем С-пептида сыворотки натощак при MODY2

Нами выявлено увеличение уровня гликемии натощак с увеличением возраста обследования пациентов, что, вероятно, обусловлено снижением чувствительности к инсулину в пубертатном возрасте. Прогрессирование гипергликемии натощак не сопровождается повышением гликемии в ходе нагрузки и не приводит к повышению уровня HbA1c. С увеличением длительности заболевания отмечается увеличение секреции ИРИ и С-пептида, что отражает тенденцию к пубертатной гиперинсулинемии и ИР.

3.1.5. ИР при MODY2 у детей и подростков

ИР (НОМА-ИР>3,2) была выявлена у 15,3% (n=13) детей с MODY2. Медиана индекса НОМА-ИР составила 1,9 [1,1; 2,8]. Для изучения влияния ИР на клиническую картину MODY2 проведен анализ состояния углеводного обмена, секреции ИРИ и С-пептида в двух группах пациентов: MODY2 с ИР и MODY2 без ИР. У одного из пациентов была выявлена выраженная ИР с высокой степенью гиперинсулинемии, при статистической обработке результаты обследования данного пациента были исключены из общей группы пациентов с ИР, данный клинический случай описан отдельно.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ИР и без ИР представлена в таблице 3.11.

Таблица 3.11. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика MODY2 у детей и подростков с ИР и без ИР

	MODY2 с ИР	MODY2 без ИР	p
Число пациентов	13	51	
Мужской пол, %	69,2	56,1	p>0,05
Возраст диагностики нарушений углеводного обмена, лет	10,5 [7,9; 12,6]	8,2 [4,5; 11,1]	p=0,2
Гликемия при диагностике, ммоль/л	7,3 [6,6; 7,9]	6,8 [6,4; 7,1]	p=0,05
Возраст обследования, лет	13,9 [11,5; 15,9]	11,1 [7,4; 15,0]	p=0,1
ИМТ, кг/м ²	19,6 [17,6; 21,9]	18,6 [16,4; 21,0]	p=0,2
SDS ИМТ	0,0 [-0,6; 0,9]	0,2 [-0,6; 1,0]	p=0,9
Ожирение, %	7,7	7,8	p>0,05
HbA1c, %	6,4 [6,3; 6,9]	6,5 [6,2; 6,8]	p=0,9

Несмотря на то, что достоверных различий в возрасте при диагностике нарушений углеводного обмена и обследовании в двух группах не обнаружена, корреляционный анализ выявил взаимосвязь между уровнем IR-HOMA и возрастом пациентов при обследовании ($r=0,467$, $p<0,001$) (рисунок 3.10). Доля ожирения не различалась в двух группах и составила 7,7% среди пациентов с ИР и 7,8% среди пациентов без ИР. Однако при проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между ИМТ и IR-HOMA ($r=0,451$, $p<0,001$) (рисунок 3.11).

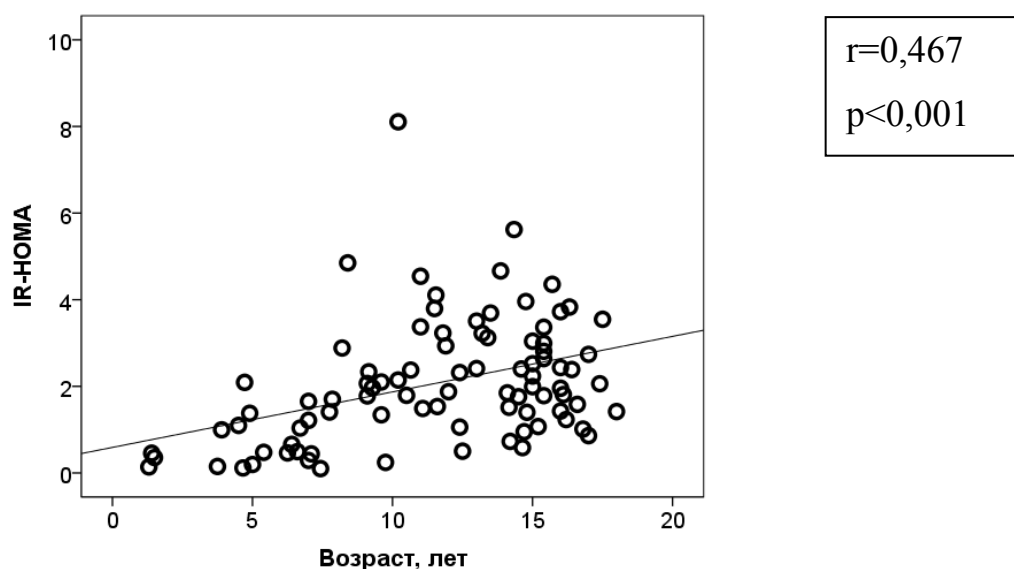


Рисунок 3.10. Корреляционная взаимосвязь между IR-HOMA и возрастом пациентов при MODY2

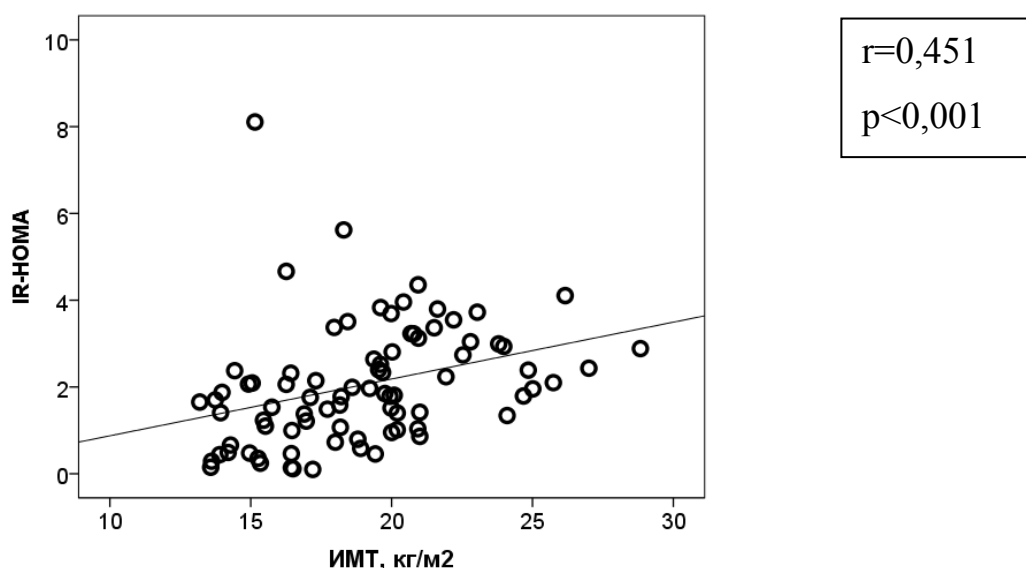


Рисунок 3.11. Корреляционная взаимосвязь между IR-HOMA и ИМТ у детей при MODY2

При сравнении состояния углеводного обмена у детей и подростков с MODY2 с ИР и без ИР различий не выявлено (таблица 3.12). Уровень HbA1c составил 6,4% [6,3; 6,9] у пациентов с ИР против 6,5% [6,2; 6,8] ($p=0,9$). Уровень гликемии натощак - 6,6 ммоль/л [6,4; 7,2] и 6,6 ммоль/л [6,1; 7,1] ($p=0,3$), на 60 мин. - 11,2 ммоль/л [10,5; 12,0] и 11,2 ммоль/л [9,5; 12,9] ($p=0,8$), на 120 мин. – 8,9 ммоль/л [7,3; 11,4] и 9,6 ммоль/л [8,3; 10,8] ($p=0,6$), у пациентов с ИР и без ИР соответственно.

Таблица 3.12. Уровень глюкозы (в ммоль/л) в ходе ПГТТ у детей и подростков с MODY2 с ИР и без ИР

	в ммоль/л		
	Уровень гликемии в плазме, ммоль/л		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
с ИР	6,6 [6,4; 7,2], n=12	11,2 [10,5; 12,0], n=12	8,9 [7,3; 11,4], n=12
без ИР	6,6 [6,1; 7,1], n=57	11,2 [9,5; 12,9], n=51	9,6 [8,3; 10,8], n=51
p	p=0,3	p=0,8	p=0,6

Базальный и в ходе нагрузки ПГТТ на 60 мин. уровни ИРИ (таблица 3.13 и рисунок 3.12) были достоверно выше в группе с ИР. Базальный уровень ИРИ составил 13,7 мкЕд/мл [11,6; 15,4] против 5,7 мкЕд/мл [3,2; 7,3] ($p<0,001$), на 60 мин. – 61,9 мкЕд/мл [44,9; 73,9] против 38,5 мкЕд/мл [22,9; 52,4] ($p=0,001$), на 120

мин. – 35,7 мкЕд/мл [23,4; 83,7] против 30,3 мкЕд/мл [21,3; 48,1] ($p=0,1$), у пациентов с ИР и без ИР соответственно.

Таблица 3.13. Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) у детей и подростков с MODY2 с ИР и без ИР

	Уровень ИРИ в сыворотке		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
с ИР	13,7 [11,6; 15,4], n=12	61,9 [44,9; 73,9], n=12	35,7 [23,4; 83,7], n=12
без ИР	5,7 [3,2; 7,3], n=54	38,5 [22,9; 52,4], n=46	30,3 [21,3; 48,1], n=46
p	$p<0,001$	$p=0,001$	$p=0,1$

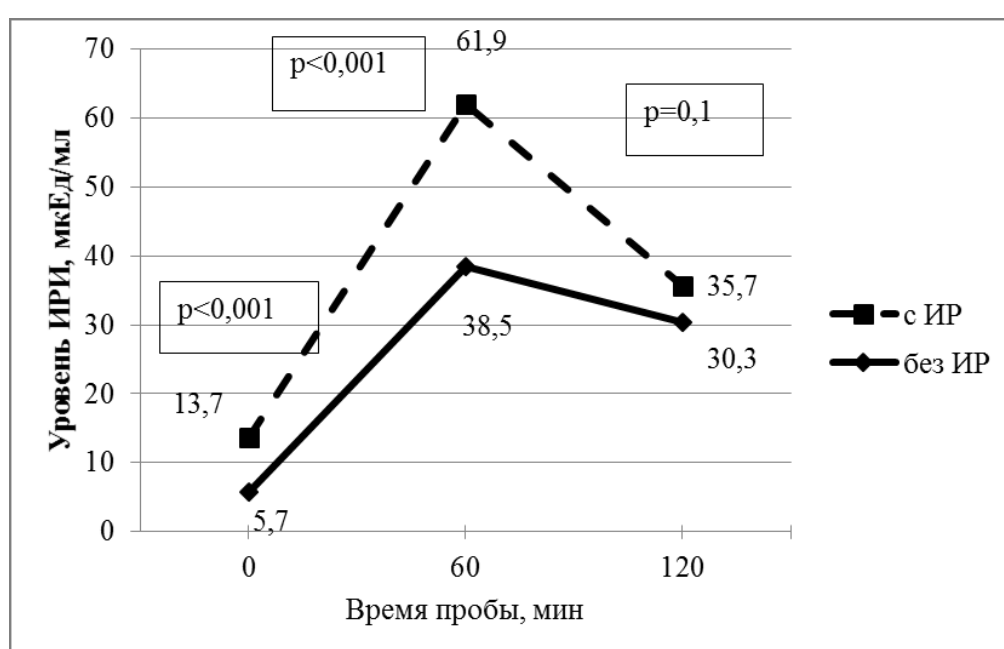


Рисунок 3.12. Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) в ходе ПГТТ у пациентов с MODY2 с ИР и без ИР

Базальный и в ходе нагрузки ПГТТ уровни С-пептида (таблица 3.14 и рисунок 3.13) были достоверно выше в группе с ИР. Базальный уровень С-пептида составил 2,3 нг/мл [2,0; 2,7] против 1,5 нг/мл [1,0; 1,7] ($p<0,001$), стимулированный уровень С-пептида на 60 мин. составил 7,4 нг/мл [6,3; 8,4] против 5,2 нг/мл [4,0; 6,8] ($p=0,002$), на 120 мин. – 7,5 нг/мл [4,9; 8,4] против 5,4 нг/мл [3,7; 6,7] ($p=0,01$), у пациентов с ИР и без ИР соответственно.

Таблица 3.14. Секретия С-пептида (в нг/мл) у детей и подростков с MODY2 с ИР и без ИР

	Уровень С-пептида в сыворотке		
	0 мин.	60 мин.	120 мин
с ИР	2,3 [2,0; 2,7], n=12	7,4 [6,3; 8,4], n=12	7,5 [4,9; 8,4], n=12
без ИР	1,5 [1,0; 1,7], n=48	5,2 [4,0; 6,8], n=42	5,4 [3,7; 6,7], n=42
p	p<0,001	p=0,002	p=0,01

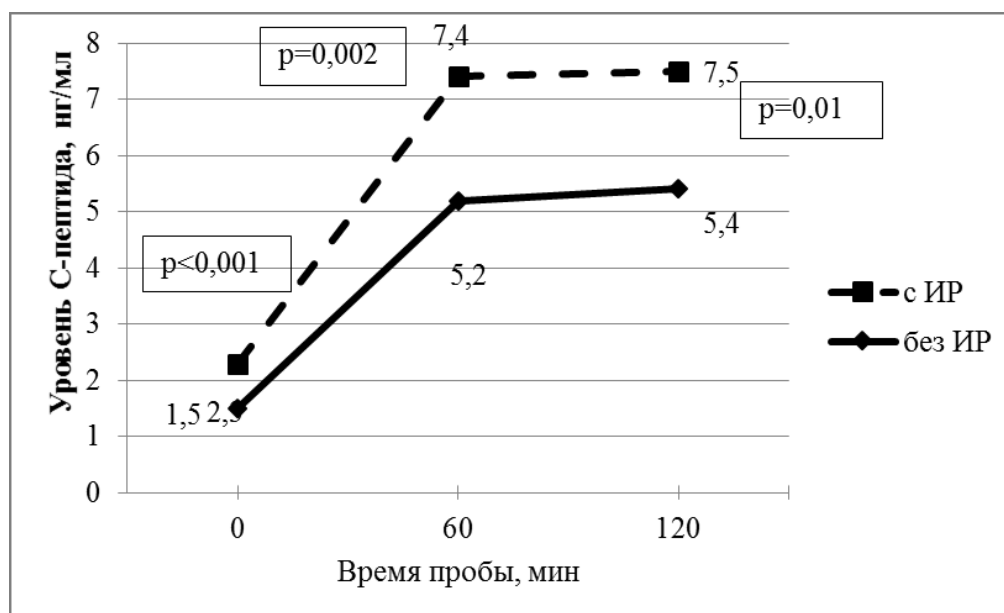


Рисунок 3.13. Секретия С-пептида (в нг/мл) в ходе ПГТТ у пациентов с MODY2 с ИР и без ИР

Для изучения ИР при MODY2 у 8 пациентов был проведен эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, результаты представлены в таблице 3.15. В настоящее время не существует референсных значений М-индекса у детей, поэтому для оценки ИР мы использовали нормативы, которые используются у взрослых пациентов (таблица 3.16). Выраженная ИР выявлена у двух пациентов, умеренная ИР выявлена у трех, слабо выраженная – у двух пациентов. При проведении корреляционного анализа достоверной взаимосвязи между ИР-НОМА и М-индексом не выявлено ($r=-0,8$, $p=0,1$), что может быть связано с небольшим числом пациентов.

В нашем исследовании выявлено, что у детей с MODY2 отмечается увеличение секретии ИРИ и С-пептида в зависимости от возраста обследования.

По данным литературы, у детей без нарушений углеводного обмена наблюдается пубертатное увеличение секреции ИРИ и снижение чувствительности к инсулину [130]. Таким образом, увеличение секреции ИРИ у детей с MODY2 отражает тенденцию к пубертатной гиперинсулинемии у здоровых детей. В нашем исследовании обнаружена взаимосвязь между ИР и возрастом пациентов, а также ИМТ. Таким образом, у детей с MODY2 в развитие ИР вносят вклад 2 фактора: пубертатное снижение чувствительности к инсулину, характерное для здоровых детей, и избыток массы тела или ожирение.

Таблица 3.15. Клиническая характеристика пациентов, которым проведен эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест

	Возраст, г	SDS ИМТ	HbA1c, %	НОМА	М-индекс
Пациент 1	14	-0,2	6,9	114,3	2,85
Пациент 2	16	-0,26		13	1,69
Пациент 3	10	-0,8	7,1	8,1	3,38
Пациент 4	12	1,61		5,44	1,61
Пациент 5	17	-0,4	6,9	3,8	2,46
Пациент 6	13	1,2	6,5	3,8	5,2
Пациент 7	17	-1,2	6,4	2,05	4,6
Пациент 8	14	0,4	6,4	0,95	9,8

Таблица 3.16. Референсные значения уровня М-индекса

Значение М-индекса, мг/кг/мин	Степень ИР
<2	выраженная
2-4	умеренно выраженная
4-6	слабо выраженная
>6	отсутствует

Клинический случай MODY2 с ИР

У пробанда в 8 лет случайно выявлена гипергликемия натощак 7,7 ммоль/л без клинических проявлений СД. При обследовании гликемия натощак составила 6,6 ммоль/л, в ходе ПГТТ на 120 мин.- 9,6 ммоль/л. Уровень HbA1c - 6,4%. Аглюкозурия. Установлен диагноз СД1 типа, назначен инсулин 5 Ед/сут (Актрапид НМ и Протафан НМ). При пропуске инъекций инсулина значимых изменений гликемии не отмечалось, диету не соблюдал. При обследовании в ФБГУ ЭНЦ: ИМТ с 17,3 кг/м², SDS ИМТ -0,21, acantosis nigricans не отмечалось. Натощак гипергликемия 6,5 ммоль/л, при проведении ПГТТ – НТГ (гликемия на

120 мин. – 8,9 ммоль/л), выраженный гиперинсулинизм (ИРИ до 442,1 мЕд/л) и ИР (IR-НОМА – 92,82) (таблица 3.17).

Таблица 3.17. Исследование уровня глюкозы, ИРИ и С-пептида в условиях ПГТТ

Время, мин	0	60	120
Глюкоза, ммоль/л	6,5	11,45	8,9
С-пептид, нг/мл	2,9	8,5	9,1
ИРИ, мкЕд/мл	321,3	442,1	439,6

АТ к GAD, ICA, IAA, IA2 – отрицательные. При проведении HLA-типирования выявлены защитные гаплотипы для СД 1 типа: DRB1*13-DQA1*0103-DQB1*0602-8, DRB1*13-DQA1*0103-DQB1*0602-8.

У отца ребенка, 44 лет, гипергликемия натощак (7,5 ммоль/л), при проведении ПГТТ - нормальная толерантность к глюкозе, у матери нарушений углеводного обмена не выявлено. У родственников 2 ст. родства анамнестических данных за нарушение углеводного обмена нет.

Учитывая мягкое течение СД в течение 4 лет и наличие гипергликемии у отца, несмотря на выявленную выраженную ИР проведено молекулярно-генетическое исследование гена *GCK*, выявлена гетерозиготная мутация p.E256K в гене *GCK*. У родителей мутаций в гене *GCK* не выявлено.

Инсулин после обследования был отменен, назначен метформин в дозе 1000 мг/сут.

При динамическом обследовании через год уровень HbA1c - 6,9%, по результатам ПГТТ выявлено ухудшение показателей углеводного обмена (гликемия через 2 часа 15,4 ммоль/л), нарастание гиперинсулинемии (до 508,9 Ед/л) и ИР (IR-НОМА -114,26) (таблица - 3.18).

Для подтверждения ИР мальчику был проведен гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест. Скорость инфузии инсулина составила 1,0 мЕд/кг/мин, М-индекс (скорость утилизации глюкозы) 2,85 мг/кг/мин, что свидетельствует об умеренной ИР. Принимая во внимание нарастание ИР, доза метформина была увеличена до 1700 мг/сут, однако значимого улучшения показателей гликемии в течение суток не отмечалось.

Таблица 3.18. Результаты ПГТТ через 1 год после первичного обследования

Время, мин	0	30	60	90	120
Глюкоза, ммоль/л	6,4	11,0	13,1	14,6	15,4
С-пептид, нг/мл	3,2	5,5	6,6	8,6	9,3
ИРИ, мкЕд/мл	401,7	475,0	481,7	508,9	487,4

3.1.6. Особенности MODY2 при диагностике нарушений углеводного обмена в возрасте до года

В 11,8% (n=10) нарушения углеводного обмена были диагностированы в возрасте до года, в том числе у 7 пациентов (8,2%) - до 6 месяцев, медиана возраста диагностики в данной группе составила 6,0 месяцев [3,1; 12], от 1 до 12 месяцев. Структура причин исследования углеводного обмена не отличалась от группы пациентов, у которых нарушения углеводного обмена диагностированы в возрасте старше года. В 80% (n=8) гипергликемия выявлена случайно (плановое обследование или по поводу сопутствующего заболевания), в 20% (n=2) - в связи с отягощенной наследственностью по СД. Уровень гликемии и HbA1c был сопоставим с их уровнями в возрасте старше 1 года: уровень гликемии натощак - 6,6 ммоль/л [6,3; 7,0] против 6,8 ммоль/л [6,5; 7,4] (p=0,4), уровень HbA1c – 6,2% [5,7; 6,7] против 6,5% [6,2; 6,7] (p=0,4). Медикаментозная терапия не назначалась ни одному из пациентов.

Таким образом, MODY2 по возрасту диагностики может входить в структуру неонатального СД. Однако у детей с MODY2 отмечается мягкое течение нарушений углеводного обмена без потребности в инсулинотерапии, как и в других возрастных группах.

3.1.7. Терапевтическая тактика у детей и подростков с MODY2

Терапия (рисунок 3.14) в момент диагностики нарушений углеводного обмена была назначена 13,0% пациентам (n=11), в том числе в 5,9% (n=5) -

инсулин (0,05-0,4 ед/кг/сут, в 5,9% (n=5) – метформин (500-2000 мг/сут), в 1,2% (n=1) – СМ (глибенкламид 1,75 мг/сут). При терапии глибенкламидом у пациента отмечались гипогликемии, что послужило причиной его отмены.

Впоследствии, до верификации типа СД 21,2% детей и подростков (n=18) получали сахароснижающую терапию: в 10,6% (n=9) – инсулин (0,05-0,4 ед/кг/сут), в 7,1% (n=6) – метформин (500-2000 мг/сут), в 3,5% (n=3) – препараты СМ (глибенкламид 7,5 мг/сут, гликлазид 30 мг/сут, гликвидон в дозе 45 мг/сут).

После верификации диагноза MODY2 доля пациентов, получающих медикаментозную терапию, была снижена до 8,3% (n=10), в том числе получающих инсулин до 5,9% (n=5).

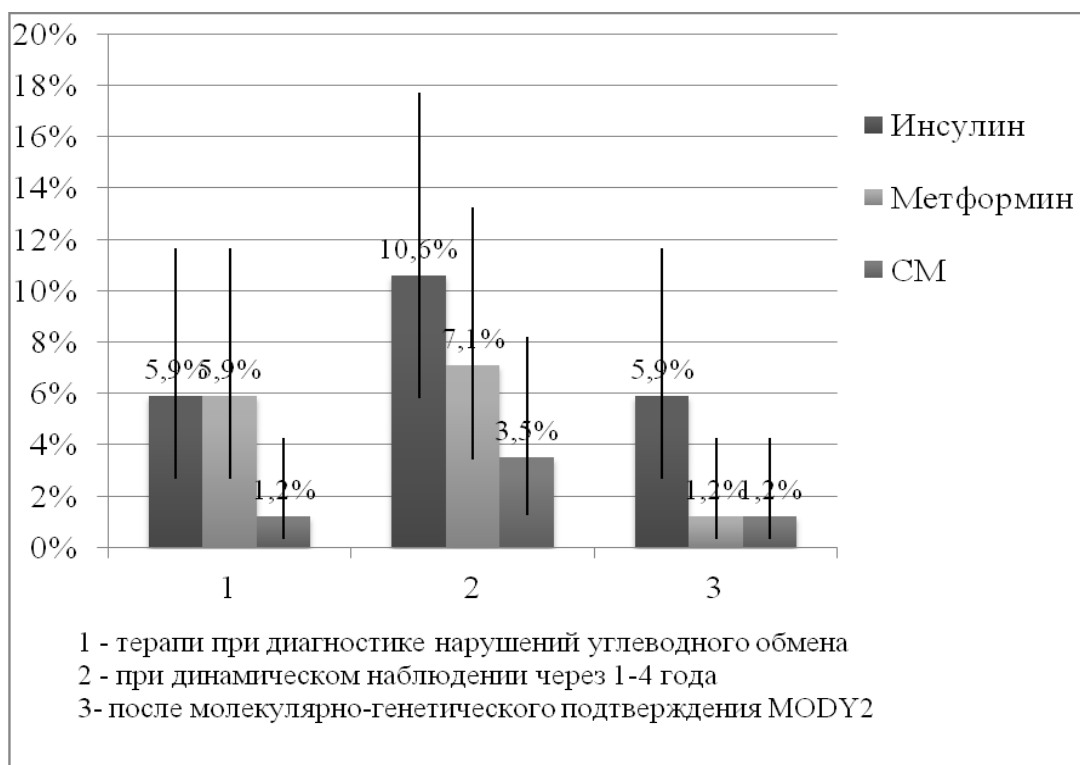


Рисунок 3.14. Терапия пациентов с MODY2 при диагностике нарушений углеводного обмена, при обследовании до верификации MODY2, после верификации MODY2

Проанализирован уровень HbA1c у 11 детей с MODY2 на фоне сахароснижающей терапии и без нее: на фоне сахароснижающей терапии уровень HbA1c составлял 6,7% [6,6; 6,8], без терапии 6,5% [6,3; 6,7], $p=0,4$ (критерий Вилкоксона для двух связанных выборок). Таким образом, назначение сахароснижающей терапии в общей группе не приводило к улучшению

показателей углеводного обмена. У нескольких пациентов отмечалось снижение уровня HbA1c. У мальчика в возрасте 7,5 лет (№1) уровень HbA1c составлял 7,8%, назначен инсулин, на фоне данной терапии уровень HbA1c стал 6,3%. Данный случай представляет семейный вариант инсулинопотребного MODY2: его единоутробная сестра (№2) и брат, который не включен в данное исследование в связи с его возрастом (32 года), также получают инсулин с 9 и 6 лет, соответственно. У пациентки №5 отмечалось снижение HbA1c на фоне терапии инсулином с 7,3% до 6,2%. У одного пациента (№5) терапия инсулином была сохранена в связи с психологической неготовностью матери отказаться от терапии. Клинико-лабораторная, молекулярно-генетическая характеристика пациентов, получающих инсулин, представлена в таблице 3.19.

В одном случае отмечалось снижение уровня HbA1c с 7,6% до 6,2% на фоне терапии гликбенкламидом.

После верификации MODY2 метформин получал 1 пациент (1,2%) в дозе 2000 мг с доказанной ИР (эугликемический-гиперинсулинемический клэмп-тест), однако изменений показателей углеводного обмена не отмечалось.

Таблица 3.19. Клинико-лабораторная характеристика детей и подростков с MODY2, получающих инсулин

Пациент	1 *	2*	3	4	5
Мутация	p. D274N	p. D274N	p. A188T	p. E256K	p. R36W
Возраст диагностики	1	1	6,5	3,5	3,8
Возраст назначения терапии, лет	7,5	9	7,5	14,8	3,8
Длительность заболевания при назначении инсулина, лет	6,5	8	1	11,3	0
HbA1c, %	6,3	6,5	6,5	7,4	6,2
Инсулина, доза	Гларгин 0,2 ед/кг/сут	Гларгин+Ас парт 0,2 ед/кг/сут	Гларгин+Ас парт 0,2 ед/кг/сут	Детемир+Лиз про, 0,4ед/кг/сут	Детемир 0,4ед/кг/сут
Наследственный анамнез	у матери ГСД		у матери НТГ	не известен	не отягощен
Терапия родителей	не получает, во время беременности - инсулин		не получает		

* единоутробные брат и сестра

Таким образом, в большинстве случаев сахароснижающая терапия у детей и подростков с MODY2 не приводит к улучшению показателей углеводного обмена, поэтому при молекулярно-генетической верификации MODY2 сахароснижающую терапию возможно отменить. Однако при невозможности достичь целевых значений углеводного обмена возможно назначение сахароснижающей терапии (инсулин, препараты СМ) с положительным эффектом.

3.1.8. Наследственный анамнез пациентов с MODY2

Семейный анамнез по СД был отягощен у 87,3% пробандов: в 82,3% (n=66) у одного или двух родителей были в анамнезе или выявлены активно нарушения углеводного обмена (СД, нарушение гликемии натощак, НТГ), только у родственников вт.степени родства – у 5,0% пробандов (n=4). Наследственность по СД отягощена в трех и более поколениях – у 53,2% пробандов (n=42). В 32,9% (n=26) нарушения углеводного обмена были у матери, в 34,0% (n=27) - у отца пробанда, в 7,6% (n=6) нарушения углеводного обмена были выявлены у обоих родителей. Медиана возраста выявления нарушений углеводного обмена у родителей составила 33,0 года [27,3; 39,8].

При сборе семейного анамнеза в 26,6% (n=21) не было получено данных о наличии нарушений углеводного обмена у родственников 1 ст.родства. В связи с подозрением на наличие MODY у ребенка, углеводный обмен исследован у родителей в 14 семьях: в 6 семьях нарушения углеводного обмена были выявлены у одного из родителей, в двух - у двух родителей, в двух - нарушений углеводного обмена не выявлено у обоих родителей, в 4 - обследован был один из родителей, нарушений не выявлено. Таким образом, нарушения углеводного обмена были выявлены у 10,1% родителей пробандов в результате активного обследования.

Нарушения углеводного обмена у родителей пробандов носили гетерогенный характер: в 39,3% - СД, в 26,5% - нарушение гликемии натощак или НТГ, в 17,7% - ГСД. Молекулярно-генетическое исследование гена *GCK* было проведено одному из родителей пробанда в 30,4% случаев (n=24), обоих

родителям - в 3,8% (n=3). Молекулярно-генетическое исследование проведено 28 родителям с нарушениями углеводного обмена, диагноз MODY2 был верифицирован у 25, а также 3 родителям без нарушений углеводного обмена - мутаций в гене *GCK* не выявлено.

Уровень HbA1c у родителей не отличался от уровня HbA1c у детей и подростков с MODY2 и составлял 6,5% [6,2; 6,7] против 6,6% [6,2; 6,9]. Уровень гликемии натощак был достоверно выше у родителей - 7,4 ммоль/л [7,0; 7,6] против 6,6 ммоль/л [6,2; 7,1] у детей. В ходе ПГТТ уровень гликемии на 60 мин. отмечалась тенденция к более высокому уровню гликемии у родителей, однако различие не достигало статистической достоверности, уровень гликемии на 120 мин. не различался (таблица 3.20). При исследовании секреции ИРИ натощак и в ходе ПГТТ различий у родителей и детей не выявлено (таблица 3.21), однако исследование уровня ИРИ у родителей было проведено лишь в 4 случаях.

Таблица 3.20. Уровень глюкозы плазмы (в ммоль/л) натощак и в ходе нагрузки у пробандов с MODY2 и их родителей

	Уровень глюкозы в плазме		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
пробанды	6,6 [6,4; 7,1], n=69	11,2 [9,9; 12,7], n=62	9,4 [8,3; 10,9], n=65
родители	7,4 [7,0; 7,6], n=14	13,6 [10,6; 16,0], n=8	9,5 [7,4; 12,2], n=9
p	p<0,001	p=0,06	p=0,9

Таблица 3.21. Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) у пробандов с MODY2 и их родителей

	Уровень инсулина в сыворотке		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
пробанды	6,2 [3,8; 9,1], n=66	42,7 [28,7; 56,0], n=58	32,2 [21,8; 50,2], n=58
родители	5,7 [3,6; 28,3], n=4	26,2 [15,1; 46,4], n=4	31,8 [19,2; 50,4], n=4
p	p=0,9	p=0,1	p=0,9

24,1% родителей получали сахароснижающую терапию: в 20,3% (n=16) – ПССП (метформин, глибенкламид, комбинированную терапию метформина и СМ), в 3,8% (n=3) - инсулин. В одном случае матери инсулин был назначен во время первой беременности, во время которой был диагностирован ГСД, в

настоящее время получает инсулин в дозе 0,2 ед/кг/сут. При проведении молекулярно-генетического исследования выявлена гетерозиготная миссенс-мутация в гене *GCK* – p.T82P, которая ранее описана не была. Одному из родителей в возрасте 1,5 лет был установлен диагноз СД1, назначен инсулин, который он получал в дозе 0,2-0,5 ед/кг/сут на всем протяжении заболевания, в возрасте 25 лет инсулин был отменен без изменения показателей гликемии, на момент обследования пробанда сахароснижающей терапии не получал. При проведении исследования выявлена гетерозиготная ранее описанная нонсенс-мутация в гене *GCK* p.C220X [124].

В одной семье у отца был СД1, что затруднило интерпретацию диабета у пробанда с MODY2.

Клинический случай терапии инсулином у отца пробанда с MODY2

У пробанда в возрасте 6,5 лет выявлена гипергликемия натощак 6,7 ммоль/л без клинических проявлений СД, уровень HbA1c – 6,8%. Сахароснижающая терапия не назначалась. Ребенок обследован в ФБГУ ЭНЦ в возрасте 9,5 лет, при длительности заболевания 3 года, уровень HbA1c – 7,0%, уровень гликемии натощак достигал диабетического значения (7,5 ммоль/л), в ходе ПГТТ (таблица 3.22) на 120 мин. – НТГ (9,2 ммоль/л). Уровень ИРИ достигал 57,5Е/л, С-пептида – 8,6 нмоль/л. АТ (GADa, IAA, IA2, ICA) отрицательные.

Таблица 3.22. Результаты ПГТТ пробанда Н.

Время, мин	0	30	60	90	120
Глюкоза, ммоль/л	7,5	11,4	11,5	8,6	9,2
Инсулин, мкЕд/мл	5,9	57,5	73,4	23,7	43,9
С-пептид, нг/мл	1,4	4,9	8,6	6,3	6,8

У отца с 30 лет СД, манифестация острая (снижение массы тела, полиурия, полидипсия), назначен инсулин. При длительности заболевания 15 лет, доза инсулина 1 ед/кг/сут, уровень С-пептида – 0 нг/мл, HbA1c – 8,1%. Учитывая мягкое течение СД у пробанда, отсутствие АТ, отягощенную наследственность по СД, несмотря на несоответствие течения СД у отца и пробанда, проведено молекулярно-генетическое исследование генов *GCK* и *HNF1A*, выявлена гетерозиготная ранее неописанная миссенс-мутация p.V55A. Повторно пробанд

был обследован в возрасте 12 лет (длительность заболевания 5,5 лет). Дополнительно, в семейном анамнезе выявлено, что в возрасте 41 года, во время третьей беременности у матери зафиксирована гипергликемия натощак 6,0-6,7 ммоль/л, терапию не получала. У единоутробной сестры с 2 лет отмечалось повышение гликемии натощак до 6,0-6,8 ммоль/л. У матери и единоутробной сестры выявлена мутация в гене *GCK* - p.V55A. Родословная представлена на рисунке 3.15.

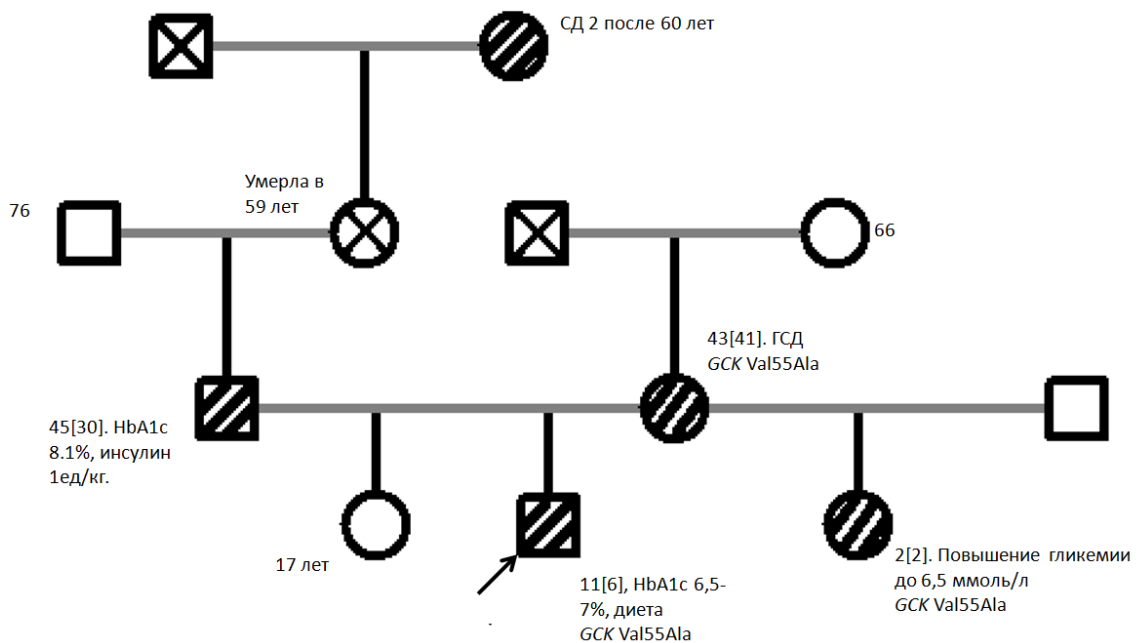


Рисунок 3.15. Родословная семьи пробанда Н.

Данный клинический случай демонстрирует сложность интерпретации наследственного анамнеза при несоответствии клиники СД MODY у одного из родителей.

Таким образом, у большинства пациентов наследственность была отягощена по СД. Анализ семейного анамнеза сложен, так как в четверти случаев, при сборе семейного анамнеза не получено данных о наличии нарушений углеводного обмена у родителей, что обусловлено мягким течением СД: в 10,1% - нарушения углеводного обмена выявлены в ходе активного обследования, лишь четверть родителей получали сахароснижающую терапию. Выявлена тенденция к увеличению гипергликемии натощак у родителей по сравнению с детьми при сопоставимом уровне HbA1c.

Гестационный сахарный диабет при MODY2. Известно, что доля MODY2 в структуре ГСД составляет 0,1% [26]. В нашем исследовании нарушения углеводного обмена наблюдались у 40 матерей (50,6%) из 79. В 10,0% (4 из 40) нарушения углеводного обмена были диагностированы до наступления беременности. ГСД диагностирован у 35,0% матерей (n=14), причем в 17,5% (n=7) ГСД диагностирован в период 1-ой беременности, 15,0% (n=6) – в период 2-ой беременности, 2,5% (n=1) – в период 3-ей беременности. В 52,5% (n=21) нарушения углеводного обмена были диагностированы после беременности. Во время беременности при ГСД назначался инсулин 5 матерям из 14, в остальных случаях терапия не назначалась. Из 4 женщин, имевших нарушения углеводного обмена до беременности, инсулин был назначен только одной матери.

В исследовании «Гипергликемия и Неблагоприятный Исход Беременности» (HAPO, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) выявлена взаимосвязь между гипергликемией у матери и макросомией у ребенка [131]. По данным литературы известно, что у детей-носителей мутации в гене *GCK*, унаследовавших мутацию от матерей, которые не получали сахароснижающую терапию во время беременности, макросомия не возникает, т.к. гипергликемия матери не приводит к гиперинсулинемии плода. Однако их масса тела выше по сравнению с массой тела детей, которые унаследовали мутацию от отца (т.е. от матерей с нормальным углеводным обменом) или детей, матери которых получали инсулин во время беременности, т.е. материнская нормогликемия во время беременности сопровождается недостаточной секрецией инсулина у плода-носителя мутации в гене *GCK*. Таким образом, для выбора терапевтической тактики во время беременности у женщин с MODY2 желательно провести молекулярно-генетического исследования гена *GCK* у плода. Однако учитывая инвазивность кордоцентеза, возможно косвенно предполагать, что ребенок не унаследовал мутацию при увеличении окружности живота плода (более 75 перцентили). В этом случае рекомендуется начать терапию инсулином с последующей отменой после родов [132, 133].

В нашем исследовании при наличии нарушений углеводного обмена у матери масса тела при рождении детей была достоверно больше, чем при наличии нарушений углеводного обмена у отца, и составляла 3310 ± 530 г ($n=32$) против 3000 ± 390 г ($n=31$), $p=0,003$, SDS массы тела при рождении также достоверно выше и составляла $-0,39 [-1,4; 0,55]$ ($n=32$) против $-1,5 [-2; -0,72]$ ($n=31$), $p=0,004$. Не было выявлено различий в массе тела при рождении у детей, у матерей которых во время беременности был диагностирован ГСД или были диагностированы нарушения углеводного обмена до беременности, и у детей, у матерей которых нарушения углеводного обмена были выявлены после беременности. Также не было выявлено различий между массой тела и SDS массы тела при рождении у детей, матери которых получали или не получали инсулин во время беременности. Выявлено, что нарушения углеводного обмена были диагностированы достоверно раньше у детей, если беременность протекала на фоне СД (ГСД или СД диагностированного до беременности), чем в случаях беременности без нарушений углеводного обмена: 3,0 года $[0,8; 6,2]$ против 8,0 лет $[5,9; 11,5]$, $p=0,001$.

Таким образом, ГСД характерен для MODY2, однако не у всех женщин с MODY2 нарушения углеводного обмена были диагностированы во время беременности. Выявлено, что наличие нарушений углеводного обмена у матери, вне зависимости от времени диагностики, приводило к увеличению массы тела ребенка при рождении, что косвенно свидетельствует о наличии у женщин недиагностированных случаев ГСД. Наличие нарушений углеводного обмена у матери во время беременности являлось фактором более ранней диагностики СД у пробандов.

3.2 MODY3 у детей и подростков

3.2.1 Клинико-лабораторная характеристика детей и подростков с MODY3

В исследование включено 20 пациентов с MODY3 (19 пробандов и 1 сибс).

MODY3 чаще встречался у девочек, соотношение девочек к мальчикам составило 2,3:1.

Антропометрические показатели при рождении проанализированы у детей от одноплодной беременности при сроке гестации 38-41 недели (n=15). Средняя масса тела составляла 3670 ± 550 г, длина тела – $52,3 \pm 2,0$ см. Медиана SDS массы тела при рождении составляла 0,4 [-0,6; 1,3], SDS длины тела 1,2 [0,6; 1,8].

При анализе семейного анамнеза выявлено, что у родственников 1 ст.родства нарушения углеводного обмена отмечались в 94,7% случаев, у родственников 2 ст.родства – в 78,9%. Наследственный анамнез в трех поколениях отягощен у 73,7% пробандов.

Медиана возраста выявления нарушения углеводного обмена составила 11,8 лет [9,7; 15,0]. Диагностика нарушений углеводного обмена носила случайный характер в 60,0% (из них у 10,0% - выявление глюкозурии в общем анализе мочи) (диспансеризация, обследование по поводу ювенильного маточного кровотечения, узлового зоба, ожирения); в 25,0% (n=5) - проводилась активно в связи с высокой семейной концентрацией СД; только в 15,0% (n=3) отмечались клинические проявления СД (у двух пациентов - полидипсия, у одной пациентки - рецидивирующий фурункулез). Уровень гликемии при диагностике составил 7,9 ммоль/л [6,9; 10,5], HbA1c - 6,7% [6,4; 7,8]. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с MODY3 представлена в таблице 3.23.

При проведении полного клинико-лабораторного обследования возраст пациентов составил 14,1 лет [10,5; 17,0], длительность заболевания - 2,8 года [1,2; 4,2]. Медиана ИМТ составила $23,2 \text{ кг/м}^2$ [20,4; 25,1], медиана SDS ИМТ - 1,6 [0; 2,3]. Частота ожирения (SDS ИМТ > 2) составила 40% (n=8). При обследовании в 60% (n=12) пациенты получали сахароснижающую терапию, в том числе в 35%

(n=7) - инсулин, в 20% (n=4) - метформин, в 5% (n=1) - гликлазид. Уровень HbA1c составил 6,5% [6,1; 7,8], уровень гликемии натощак -5,0 ммоль/л [4,8; 6,5].

Таблица 3.23. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с MODY3

Клинико-лабораторный показатель	Значение
Соотношение полов, ж:м	2,3:1
Возраст диагностики, лет	11,8 [9,7; 15,0]
Гликемия при диагностике, ммоль/л	7,9 [6,9; 10,5]
HbA1c, %	6,7 [6,4;7,8]
Отягощенная наследственность (%):	
1 ст. родства	94,7
2 ст. родства	78,9
в 3-х поколениях	73,7
Характер диагностики (%):	
случайная	60,0
обследование по поводу отягощенной наследственности	25,0
клинические проявления СД	15,0
Терапия при диагностике (%):	
инсулин	30,0
метформин	5
препараты СМ	5

Стимулированный уровень гликемии в ходе ПГТТ на 60 мин. составил 12,0 ммоль/л [10,5; 14,7] (n=17), на 120 мин. – 13,2 ммоль/л [11,0; 15,3] (n=17). Нормальный уровень гликемии натощак выявлен в 10 случаях (58,8%). У 88,2% (n=15) пациентов уровень гликемии соответствовал СД, у 5,9% (n=1) - НТГ, в 5,9% (n=1) - нормальным значениям. У пациентов, не получавших терапию (n=8), уровень HbA1c ниже диагностического определялся в 6 случаях (75,0%).

Базальные уровни ИРИ и С-пептида были в пределах референсных значений и составили 6,3 мкЕд/мл [4,6; 9,7] и 1,8 нг/мл [1,5; 2,2]. НОМА-IR - 1,6 [1,1;2,5]. ИР по индексу НОМА выявлена у 3 пациентов (15%). Секреция ИРИ на 60 мин. составляла 28,5 мкЕд/мл [15,3; 41,2] (n=18), на 120 мин. - 25,2 мкЕд/мл [17,3; 41,2]. Секреция С-пептида на 60 мин. составляла 4,3 нг/мл [3,4; 5,2] (n=14), на 120 мин - 4,6 нг/мл [4,0; 5,7] (n=14).

У 60% пациентов (n=12) в анамнезе отмечалась глюкозурия. При диагностике нарушений углеводного обмена глюкозурия была зафиксирована у 15% пациентов (n=3), в том числе у 10,0% (n=2) выявление глюкозурии послужило поводом для исследования углеводного обмена. В одном случае нарушения углеводного обмена были выявлены спустя 7 лет от появления

глюкозурии. При проведении обследования у 6 пациентов (30,0%) выявлена глюкозурия, из них у 5 - уровень HbA1c находился в диапазоне 5,7-7,7%, у одной пациентки - на фоне декомпенсации СД (уровень HbA1c составил) 11,6%.

В липидном профиле все показатели находились в пределах референсных значений: ОХ составил 4,4 ммоль/л [4,0; 5,2] (n=14), ЛПВП – 1,3 ммоль/л [0,8; 1,4] (n=12), ЛПНП – 2,6 ммоль/л [2,3; 3,2] (n=13), триглицериды – 1,2 ммоль/л [0,7; 1,8] (n=14).

3.2.2. Молекулярно-генетическая характеристика MODY3 у детей и подростков

Наиболее частая мутация - p.P291fs, выявлена у 5 пробандов (26,3%), p.R131W - у 2 пробандов (10,5%), остальные мутации выявлены каждая в одном случае. Спектр выявленных мутаций представлен в таблице 3.24. Мы не нашли в литературе 4 идентифицированных нами мутаций.

Таблица 3.24. Спектр мутаций в гене *HNF1A* в российской популяции

Экзон	Аминокислотная замена	Тип мутации	Описание мутации ранее	Количество пробандов	Количество пациентов
1	p.D45fs	сдвиг рамки считывания	не описана	1	1
2	p.V119G	миссенс	не описана	1	1
	p.Y122C	миссенс	[134]	1	3
	p.R131W	миссенс	[135]	2	2
	p.R159Q	миссенс	[134]	1	3
3	p.R203C	миссенс	[136]	1	2
	p.R229X	нонсенс	[136]	1	1
	p.R229Q	миссенс	[137]	1	1
4	p.S249X	нонсенс	не описана	1	1
	p.Q252Rfs	сдвиг рамки считывания	не описана	1	1
	p.P291fs	сдвиг рамки считывания	[138]	5	12
6	p.S335X	нонсенс	[139]	1	2
	p.R379fs	сдвиг рамки считывания	[138]	1	1
7	p.P447L	миссенс	[138]	1	1

В 47,4% (n=9) выявлены мутации со сдвигом рамки считывания, 36,8% (n=7) выявлены миссенс-мутации, 15,8% (n=3) – нонсенс-мутации. В 36,8% (n=7) мутации выявлены в 4-ом экзоне, из них - в 26,3% мутация p.P291fs, в 25,3% (n=5) – во 2-ом экзоне, в 15,8% (n=3) – в 3-ем экзоне, в 10,5% (n=2) – в 7-ом экзоне, по 5,3% (n=1) – в 1-ом и 6-ом экзонах (рисунок 3.16).

Пациенты не различались по возрасту при диагностике нарушений углеводного обмена, по уровню гликемии, HbA1c при обследовании в зависимости от локализации и типа мутации.

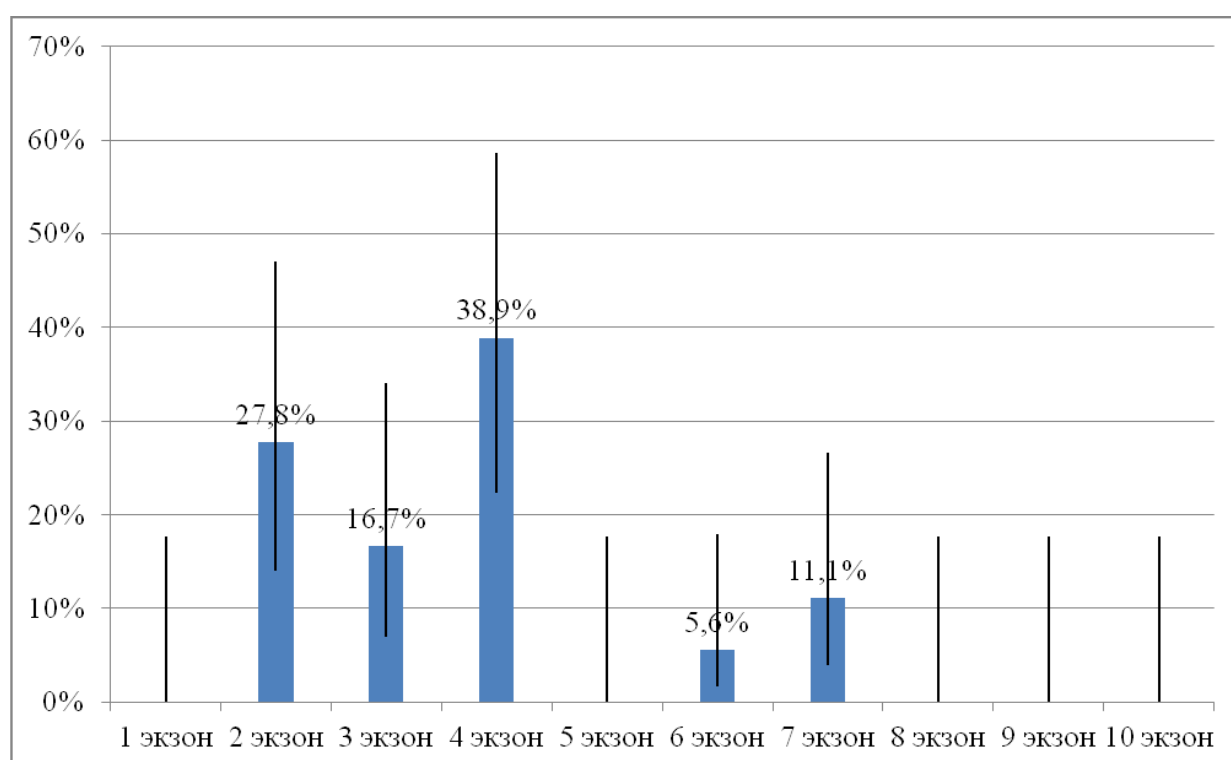


Рисунок. 3.16. Гистограмма расположения мутаций в гене *HNF1A*

3.2.3. Состояние углеводного обмена, секреции ИРИ и С-пептида в зависимости от длительности заболевания при MODY3

С целью оценки эволюции состояния углеводного обмена, секреции ИРИ и С-пептида проведен анализ данных параметров при длительности заболевания менее года, 1-3 года и более 3 лет. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 3.25.

Таблица 3.25. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от длительности заболевания при MODY3

Длительность заболевания	1	2	3	$p^{1,2}$	$p^{2,3}$	$p^{1,3}$
	<1 года	1-3 лет	> 3 лет			
Число пациентов	8	8	8			
Возраст обследования, лет	12,3 [10,4; 13,6]	12,4 [12,1; 14,3]	16,1 [14,4; 17,9]	$p=0,4$	$p=0,2$	$p=0,06$
ИМТ, кг/м ²	23,7 [15,9; 25,8]	23,0 [20,8; 24,3]	21,6 [19,9; 26,4]	$p=0,8$	$p=0,8$	$p=1,0$
SDS ИМТ	1,7 [-0,3; 2,3]	1,6 [0,0; 2,5]	0,2 [-0,4; 1,8]	$p=0,9$	$p=0,5$	$p=0,3$
HbA1c, %	6,4 [6,0; 7,5]	6,6 [6,3; 7,9]	7,1 [6,1; 8,0]	$p=0,5$	$p=1,0$	$p=0,4$

Не выявлено различий в уровне HbA1c, гликемии натощак, а также стимулированным уровнем гликемии в зависимости от длительности заболевания (рисунок 3.17, таблица 3.26). Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между длительностью заболевания и показателями углеводного обмена.

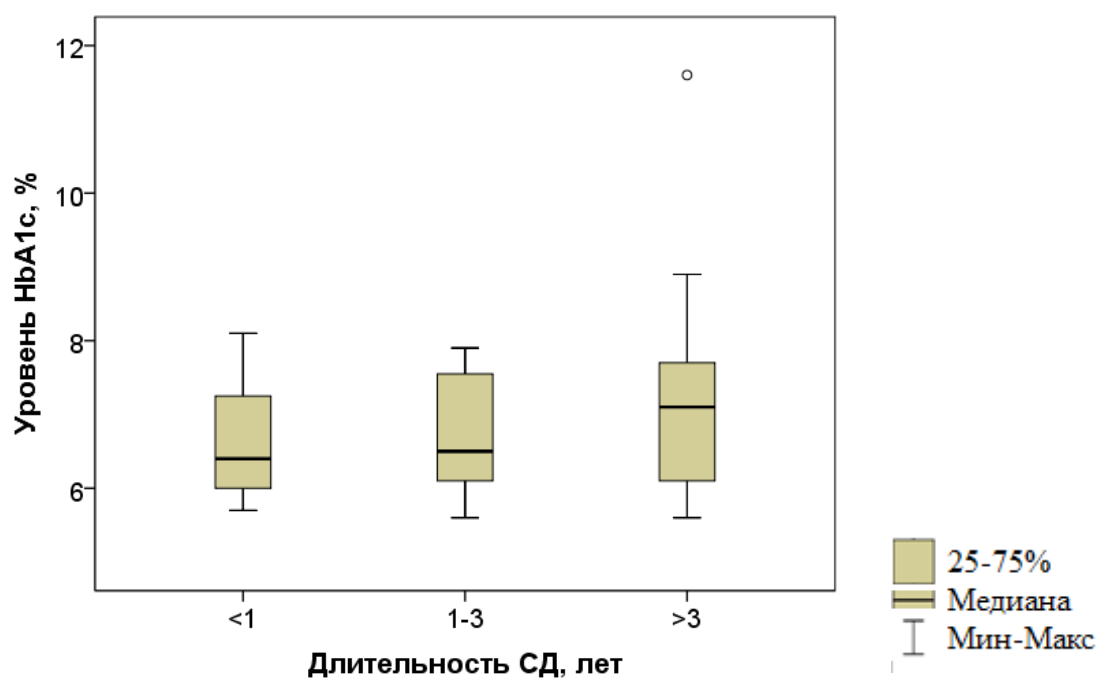


Рисунок 3.17. Уровень HbA1c (в %) в зависимости от длительности заболевания при MODY3

Таблица 3.26. Уровень глюкозы плазмы (в ммоль/л) натощак и в ходе нагрузки в зависимости от длительности заболевания при MODY3

		в ммоль/л		
Возраст, лет		Уровень глюкозы в плазме		
		0 мин.	60 мин.	120 мин.
1	<1	6,5 [4,8; 7,1], n=8	12,3 [10,4; 14,7], n=7	12,0 [9,1; 14,6], n=5
2	1-3	5,7 [5,0; 7,8], n=7	15,0 [11,8; 17,0], n=6	14,3 [11,0; 16,8], n=6
3	> 3	5,0 [4,8; 5,4], n=5	12,3 [10,1; 14,6], n=5	14,0 [10,5; 15,0], n=5
p ^{1,2}		p=0,6	p=0,2	p=0,3
p ^{2,3}		p=0,2	p=0,3	p=0,5
p ^{1,3}		p=0,3	p=0,9	p=0,5

Не выявлено различий между базальными уровнями ИРИ и С-пептида, а также в ходе нагрузки при длительности заболевания менее года, 1-3 года и более 3 лет (таблицы 3.27 и 3.28). Корреляционный анализ также не выявил взаимосвязи между длительностью заболевания и уровнем ИРИ, С-пептида.

Таблица 3.27. Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) при MODY3 в зависимости от длительности заболевания

		в мкЕд/мл		
Длительность заболевания, лет		Уровень ИРИ в сыворотке		
		0 мин.	60 мин.	120 мин.
1	<1	6,9 [4,8; 11,6], n=8	27,8 [13,8; 41,2], n=8	35,5 [9,0; 42,6], n=8
2	1-3	5,9 [4,7; 10,8], n=7	41,0 [19,5; 55,9], n=7	23,0 [11,9; 37,8], n=7
3	> 3	4,9 [4,5; 6,6], n=4	26,7 [12,4; 38,3], n=4	23,5 [20,5; 37,2], n=4
p ^{1,2}		p=0,8	p=0,2	p=0,9
p ^{2,3}		p=0,3	p=0,3	p=0,8
p ^{1,3}		p=0,5	p=0,8	p=0,8

Таблица 3.28. Секреция С-пептида (в нг/мл) при MODY3 в зависимости от длительности заболевания

		в нг/мл		
Длительность заболевания, лет		Уровень С-пептида в сыворотке		
		0 мин.	60 мин.	120 мин.
1	<1	1,9 [1,4; 2,3], n=4	5,0 [4,0; 6,4], n=4	4,6 [3,1; 6,1], n=4
2	1-3	1,8 [1,2; 2,0], n=7	4,6 [3,5; 6,7], n=7	4,8 [3,7; 6,1], n=7
3	> 3	1,9 [1,5; 2,6], n=8	3,6 [3,2; 5,1], n=6	4,5 [4,1; 5,7], n=6
p ^{1,2}		p=0,5	p=0,5	p=0,8
p ^{2,3}		p=0,5	p=0,5	p=0,7
p ^{1,3}		p=0,8	p=0,2	p=1,0

Таким образом, установлено, что в первые годы заболевания тенденции к прогрессированию дисфункции β-клеток поджелудочной железы не отмечается. При длительности заболевания 3 года и более при MODY3 определяется

сохранная секреция ИРИ и С-пептида, что может служить критерием для дифференциальной диагностики MODY3 и СД1. Длительность заболевания не оказывает существенного влияния на показатели углеводного обмена у детей при MODY3.

3.2.4. Состояние углеводного обмена, секреции ИРИ и С-пептида в зависимости от возраста пациентов

Для исследования углеводного обмена, секреции ИРИ и С-пептида в зависимости от возраста выделены 2 возрастные группы: 1-я группа - 7-12 лет, 2-я группа - 13-18 лет. Группа пациентов до 7 лет отсутствует в связи с более поздней диагностикой углеводного обмена при MODY3. Клиническая характеристика пациентов в разных возрастных группах представлена в таблице 3.29.

Таблица 3.29. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от возраста обследования

Клинико-лабораторный показатель	1	2	p ^{1,2}
	7-12 лет	13-18 лет	
Число пациентов	8	12	
Длительность, лет	2,1 [0,5; 5,0]	3,0 [1,2; 3,9]	p=0,001
SDS ИМТ	1,8 [0,4; 2,4]	0,9 [-0,3; 2,1]	p=0,7
HbA1c, %	6,4 [6,0; 7,0]	7,3 [6,2; 8,1]	p=0,5

При анализе состояния углеводного обмена (таблица 3.29) выявлено, что уровень HbA1c, уровень гликемии натощак и в ходе нагрузки не различался в двух возрастных группах (рисунок 3.18, таблица 3.30). Уровень HbA1c составлял 6,4% [6,0; 6,8] и 6,6% [6,2; 8,1], p=0,5, уровень гликемии натощак - 5,0 ммоль/л [4,8; 5,6] и 5,6 ммоль/л [4,7; 7,5], p=0,3, на 60 мин. - 12,0 ммоль /л [10,1; 14,2] и 12,3 ммоль/л [10,5; 15,8], p=0,3, на 120 мин. - 12,8 ммоль/л [8,5;14,0] и 11,2 ммоль/л [9,1; 15,0], p=0,4, в возрасте 7-12 лет и 13-18 лет соответственно.

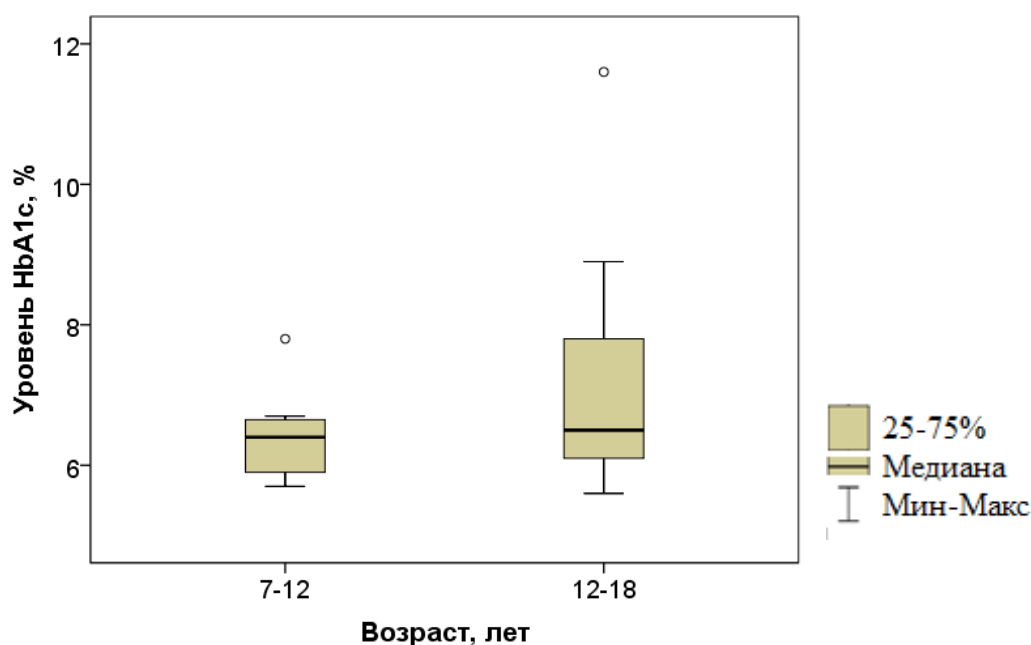


Рисунок 3.18. Уровень HbA1c (в %) в зависимости от длительности заболевания при MODY3

Таблица 3.30. Уровень глюкозы плазмы (в ммоль/л) натощак и в ходе нагрузки в зависимости от возраста обследования при MODY3

Возраст, лет	Уровень глюкозы в плазме		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
7-12	5,0 [4,8; 6,4], n=7	12,0 [10,1; 14,2], n=7	12,8 [8,5; 14,0], n=7
13-18	5,6 [4,7; 7,5], n=11	12,3 [10,5; 15,8], n=9	11,2 [9,1; 15,0], n=9
p	p=0,3	p=0,3	p=0,4

Различий между секретами базального и стимулированного ИРИ в возрасте 7-12 лет и 13-18 лет не выявлено: базальный уровень ИРИ составил 7,0 мкЕ/мл [5,9; 9,0] и 5,8 мкЕ/мл [4,6; 11,3], $p=0,8$, на 60 мин. - 39,6 мкЕ/мл [36,7; 42,3] и 20,2 мкЕ/мл [15,3; 38,9], $p=0,9$, на 120 мин. - 37,8 мкЕ/мл [10,3; 41,4] и 22,7 мкЕ/мл [17,4; 39,4], $p=0,9$, в возрасте 7-12 лет и 13-18 лет соответственно (таблица 3.31). В возрасте 7-12 лет ИР (IR-НОМА $>3,2$) не выявлялась, в возрасте 13-18 лет выявлялась в 30% ($n=3$), $p>0,05$.

Различий между секретами базального и стимулированного С-пептида в возрасте 7-12 лет и 13-18 лет не выявлено: базальный уровень С-пептида составил 1,8 нг/мл [1,6; 2,0] и 1,8 нг/мл [1,5; 2,7], $p=0,8$, на 60 мин. - 5,0 нг/мл [5,0; 6,0] и 3,6 нг/мл [3,2; 4,8], $p=0,8$, на 120 мин. - 5,3 нг/мл [4,1; 6,1] и 4,5 нг/мл [3,7; 5,7], $p=0,9$, в возрасте 7-12 лет и 13-18 лет соответственно (таблица 3.32). При

проведении корреляционного анализа взаимосвязи между возрастом пациентов и показателями углеводного обмена, секрецией ИРИ и С-пептида не выявлено.

Таблица 3.31. Секреция ИРИ сыворотки (в мкЕд/мл) у пациентов с MODY3 в зависимости от возраста обследования

Возраст, лет	Уровень ИРИ в сыворотке			в мкЕд/мл
	0 мин.	60 мин.	120 мин.	
7-12	7,0 [5,9; 9,0], n=7	39,6 [36,7; 42,3], n=7	37,8 [10,3; 41,4], n=7	
13-18	5,8 [4,6; 11,3], n=10	20,2 [15,3; 38,9], n=10	22,7 [17,4; 39,4], n=10	
p	p=0,8	p=0,9	p=0,9	

Таблица 3.32. Секреция С-пептида сыворотки (в нг/мл) у пациентов с MODY3 в зависимости от возраста обследования

		Уровень С-пептида в сыворотке			в нг/мл
Возраст, лет		0 мин.	60 мин.	120 мин.	
1	7-12 лет	1,8 (1,6; 2,0), n=7	5,0 (5,0; 6,0), n=7	5,3 (4,1; 6,1), n=7	
2	13-18 лет	1,8 (1,5; 2,7), n=11	3,6 (3,2; 4,8), n=9	4,5 (3,7; 5,7), n=9	
p		p=0,8	p=0,8	p=0,9	

У детей и подростков с MODY3 возраст обследования не влияет на состояние углеводного обмена. Отсутствие пубертатного увеличения секреции инсулина, который отмечается у детей без нарушений углеводного обмена и детей с MODY2, косвенно может свидетельствовать о более выраженном секреторном дефекте функции β -клеток поджелудочной железы. Однако в подростковом возрасте при MODY3 в трети случаев выявлялась ИР.

3.2.5. Влияние ожирения на течение MODY3 у детей

Частота экзогенно-конституционального ожирения (SDS ИМТ>2) в обследованной группе составила 40,0%. Для оценки влияния экзогенно-конституционального ожирения на течение MODY3 пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (n=12) – пациенты с нормальной массой тела (ИМТ 21,3 кг/м² [18,8; 23,0], SDS ИМТ - 0 [-0,8;1,4]), 2 группа (n=8) – пациенты с ожирением (ИМТ 26,0 кг/м² [24,1; 27,3], SDS ИМТ 2,3 [2,0; 2,4]). В группе пациентов с ожирением отмечалась достоверно более ранняя диагностика нарушений

углеводного обмена, чем в группе с нормальной массой тела: 10,4 года [9,6; 11,0] против 13,2 лет [11,4; 15,4] у пациентов без ожирения ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа (рисунок 3.19) выявлена отрицательная взаимосвязь между SDS ИМТ и возрастом диагностики нарушений углеводного обмена ($r = -0,555$, $p = 0,021$).

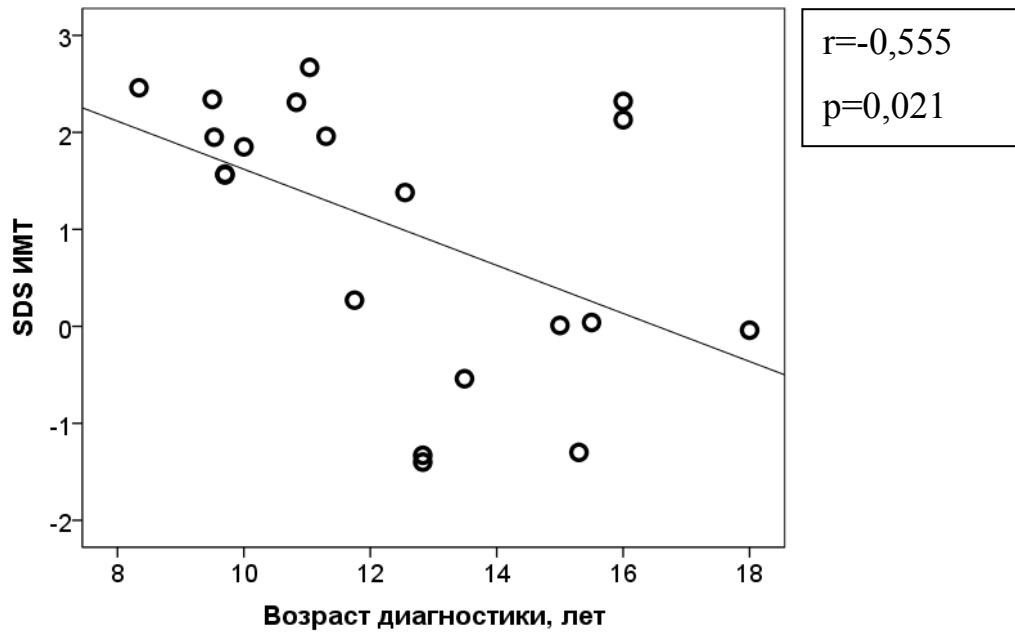


Рисунок 3.19. Корреляционная взаимосвязь между SDS ИМТ и возрастом диагностики нарушений углеводного обмена при MODY3

На момент диагностики СД уровень HbA1c был сопоставим: 6,5% [6,3; 8,0] против 7,0% [6,6; 7,7], в группе с нормальной массой тела и в группе с ожирением соответственно ($p > 0,05$). К моменту молекулярно-генетической верификации выявлено нарастание уровня HbA1c в группе с ожирением до 7,6% (6,0; 8,7).

В группе с ожирением базальный уровень гликемии не различался и составлял 5,0 ммоль/л [4,8; 5,5] и 6,1 ммоль/л [4,9; 7,4], ($p = 0,2$), стимулированный уровень гликемии также не различался и на 60 мин. составлял 12,0 ммоль/л [7,7; 14,4] против 14,2 ммоль/л [10,9; 15,4] ($p = 0,7$), на 120 мин. - 14,6 ммоль/л [6,4; 15,4] и 13,2 ммоль/л [9,9; 16,2] ($p = 0,6$), соответственно в 1 и 2 группах (таблица 3.33).

Таблица 3.33. Базальная и стимулированная гликемия (в ммоль/л) у пациентов с нормальной массой тела и с ожирением при MODY3

в ммоль/л

	Уровень глюкозы в плазме		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
Пациенты с SDS ИМТ <2	5,0 [4,8; 5,5], n=12	12,0 [7,7; 14,4], n=9	14,6 [6,4; 15,4], n=9
Пациенты с SDS ИМТ >2	6,1 [4,9; 7,4], n=8	14,2 [10,9; 15,4], n=8	13,2 [9,9; 16,2], n=8
p	p=0,2	p=0,7	p=0,6

Уровень ИРИ натощак был сопоставим в обеих группах - 5,8 мкЕд/мл [4,2; 7,1] и 7,0 мкЕд/мл [4,7; 13,0] (p=0,2). Уровень С-пептида натощак также не различался - 1,8 нг/мл [1,3; 2,0] против 1,9 нг/мл [1,7; 2,8] (p=0,2). В условиях нагрузки секреция С-пептида и ИРИ не различались (таблицы 3.34 и 3.35). ИР (НОМА-IR>3,2) выявлена у 37,5% (n=3) детей с ожирением и не выявлялась у пациентов нормальной массой тела.

Таблица 3.34. Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) у пациентов с нормальной массой тела и с ожирением при MODY3

в мкЕд/мл

	Уровень ИРИ в сыворотке		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
Пациенты с SDS ИМТ <2	5,8 [4,2; 7,1], n=8	19,4 [15,7; 39,7], n=8	24,6 [11,7; 38,5], n=8
Пациенты с SDS ИМТ >2	7,0 [4,7; 13,0], n=7	36,7 [14,2; 74,5], n=7	25,8 [19,8; 53,7], n=7
p	p=0,2	p=0,5	p=0,4

Таблица 3.35. Секреция С-пептида (в нг/мл) у пациентов с нормальной массой тела и с ожирением при MODY3

в нг/мл

	Уровень С-пептида в сыворотке		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
Пациенты с SDS ИМТ <2	1,8 [1,3; 2,0], n=9	4,3 [3,1; 5,1], n=7	4,6 [4,2; 5,7], n=7
Пациенты с SDS ИМТ >2	1,9 [1,7; 2,8], n=7	4,3 [3,4; 7,3], n=7	5,1 [3,5; 6,5], n=7
p	p=0,2	p=0,5	p=0,4

Корреляционный анализ (рисунок 3.20) выявил взаимосвязь между индексом IR-НОМА и ИМТ ($r=0,568$, $p=0,03$). Не выявлено корреляции между IR-НОМА и возрастом пациентов при обследовании.

В 1 группе в 75,0% пациентам была назначена сахароснижающая терапия (в 66,7% - препараты СМ, в 8,3% - метформин), во 2 группе - в 82,5% (62,5% - препараты СМ, 25,0% - метформин).

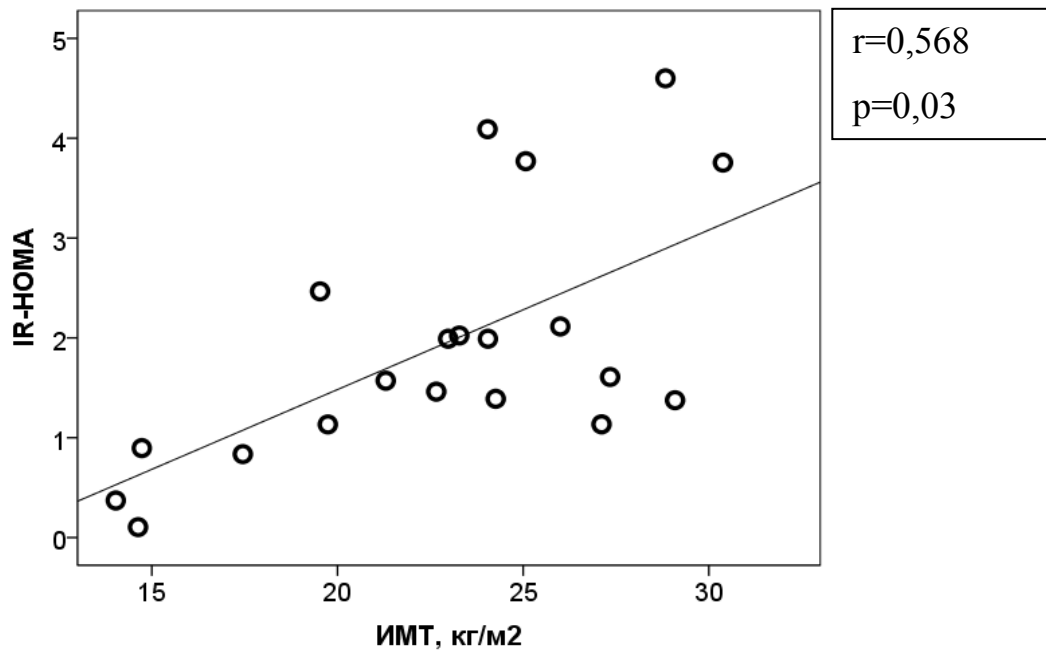


Рисунок 3.20. Корреляционная взаимосвязь между IR-HOMA и ИМТ у детей при MODY3.

Согласно полученным данным, ожирение является фактором риска более раннего дебюта нарушений углеводного обмена при MODY3. Ожирение вносит основной вклад в развитие ИР у детей с MODY3. Отсутствие повышения секреции ИРИ и С-пептида при ожирении косвенно свидетельствует о нарушенной функции β -клеток. Ожирение в детском возрасте не влияло на компенсацию углеводного обмена.

3.2.6. Терапевтическая тактика у детей с MODY3

При диагностике СД в 6 случаях (30,0%) был назначен инсулин (0,1-0,2 ед/кг/сут), в 1 случае (5,0%) - гликлазид (30 мг/сут), в 1 случае (5,0%) – метформин (1000 мг/сут), в 12 случаях (60,0%) - только диета. У одной пациентки инсулин назначен через год от диагностики СД, в одном случае (5,0%) пациент получал инсулин транзиторно, в 5 случаях (25,0%) – постоянно в течение 1-5 лет (0,06-0,2 ед/кг/сут).

В динамики до верификации диагноза 60% (n=12) пациентов получали сахароснижающую терапию, в том числе в 35% (n=7) - инсулин (0,1-0,2 ед/кг/сут),

в 20% (n=4) – метформин (500-2000 мг/сут), в одном случае (5%) препараты СМ (гликлазид 30 мг/сут).

Верификация диагноза MODY3 позволила снизить долю пациентов, получающих инсулин, до 5% (n=1) и увеличить долю пациентов, получающих препараты СМ, до 65%: 6 пациентов – глибенкламид (1,5-10,5 мг/сут), 5 пациентов – гликлазид (15-60 мг/сут), в том числе у одной пациентки в комбинации с инсулином гларгин, 2 пациента – глимепирид (1-2 мг/сут). В 10% (n=2) назначена терапия метформином в связи с выявленной ИР.

В таблице 3.36 представлены примеры перевода пациентов на препараты СМ. В большинстве случаев удалось достичь снижения уровня HbA1c. В одном случае не удалось достичь компенсации углеводного обмена у девочки 16 лет.

Таблица 3.36. Примеры перевода на терапию препаратами СМ у пациентов с MODY3

	1	2	3	4	5
Мутация	R229X	P291fsC	V119G	P291fsC	P291fsC
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, лет	6	3,5	1	2	4
HbA1c до перевода, %	11,6	7,1	8,1	9,7	7,3
Препарат (суточная доза)	Гликлазид 60 мг/сут	Глимепирид 1 мг/сут	Гликлазид 60 мг/сут	Глибенкламид 10,5 мг/сут	Глимепирид 1 мг/сут
HbA1c после перевода, %	8,5	6,1	6,6	6,3	6,0

Клинический пример декомпенсации углеводного обмена у пациентки с MODY3 на фоне терапии гликлазидом

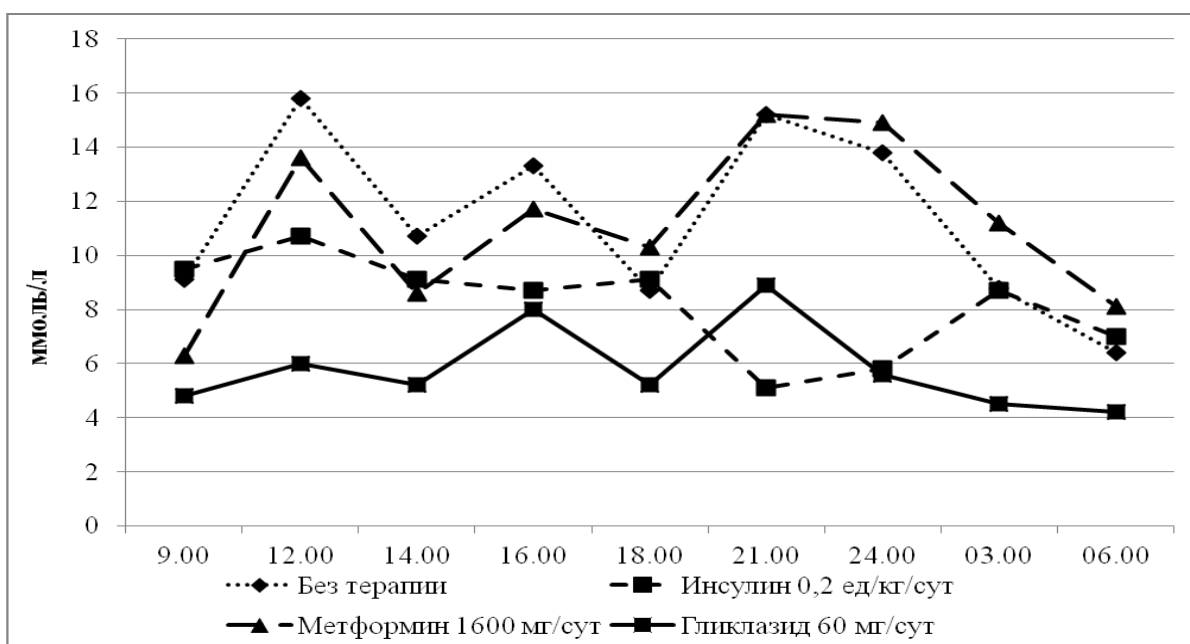
Пациентка А.В., в 10 лет выявлена глюкозурия, гликемия натощак 7 ммоль/л, установлен диагноз СД1, терапия не назначена. В 11 лет назначен инсулин. В ФБГУ ЭНЦ впервые обследована в возрасте 16 лет, длительность заболевания – 5 лет (при поступлении получала инсулины Детемир и Лизпро в дозе 0,1-0,3 ед/кг/сутки): ИМТ 27,0 кг/м², SDS ИМТ 1,85, acantosis nigricans отсутствовал. Уровень HbA1c – 11,6%, гликемия натощак - 7,9 ммоль/л, уровень гликемии при нагрузке завтраком на 120 мин. – 11,9 ммоль/л. Отмечалась

сохранная секреция ИРИ (базальный уровень ИРИ – 6,6 мкЕд/мл, в ходе нагрузки - 18,3 мкЕд/мл) и С-пептида (базальный – 2,2 нг/мл, в ходе нагрузки - 2,8 нг/мл). В общем анализе мочи глюкозурия 11 ммоль/л. Наследственный анамнез по СД отягощен в трех поколениях: у матери, 41 год, СД с 22 лет, с 24 лет получает инсулин в дозе 0,3-0,4 ед/кг/сут. У деда по матери СД с 65 лет, получает глибенкламид 10,5 мг/сут.

У девочки верифицирован MODY3 (мутация R229X в гене *HNF1A*), назначен гликлазид в дозе 60 мг/сут, в условиях стационара отмечались стабильные показатели гликемии. Однако на домашнем режиме вследствие нарушения режима питания отмечались гипогликемии, из-за которых пациентка нерегулярно принимала гликлазид и самостоятельно снизила дозу до 30 мг/сут. При повторном обследовании уровень HbA1c выше целевых значений - 8,5%, однако при соблюдении режима питания гликемия 4,2-8,9 ммоль/л (гликемический профиль представлен на рисунке 3.21).

Таким образом, добиться целевых значений HbA1c у данной пациентки не получилось из-за страха гипогликемий, которые возникали в результате нарушения режима питания.

Рисунок 3.21. Суточный профиль гликемии на фоне различных схем терапии у пациентки А.В.



3.2.7. Наследственный анамнез пациентов с MODY3

Наследственность по СД отягощена у всех пациентов (в 94,7% - у родственников 1 ст.родства, в 5,3% - только у родственников 2 ст.родства). Наследственность в трех поколениях отягощена у 73,7% пробандов. В 84,1% у родителей отмечался СД, в одном случае (5,3%) – ГСД, в одном случае СД выявлен нами активно. В 52,6% - нарушения углеводного обмена выявлены у матери, в 42,1% - у отца. Медиана возраста диагностики СД у родителей - 25 лет [19,0; 36,0]. В одном случае (5,3%) при проведении ПГТТ у обоих родителей нарушений углеводного обмена не выявлено (генетический материал для молекулярно-генетического исследования не недоступен). Тип СД у родителей клинически интерпретировался как СД2 (как правило, без ожирения) в 63,1%, СД1 – в 26,3%.

89,4% родителей пациентов получали сахароснижающие препараты (52,6% - инсулин, 36,9% - ПССП), в одном случае (5,3%) при активной диагностике терапия не требовалась. 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 с СД, у всех диагноз MODY3 был подтвержден. После верификации MODY3 двум родителям инсулин отменен и назначены препараты СМ с положительным эффектом. Также молекулярно-генетическое исследование проведено 3 sibсам без нарушений углеводного обмена, мутации в гене *HNF1A* выявлены у 2 sibсов в возрасте 3 и 6 лет.

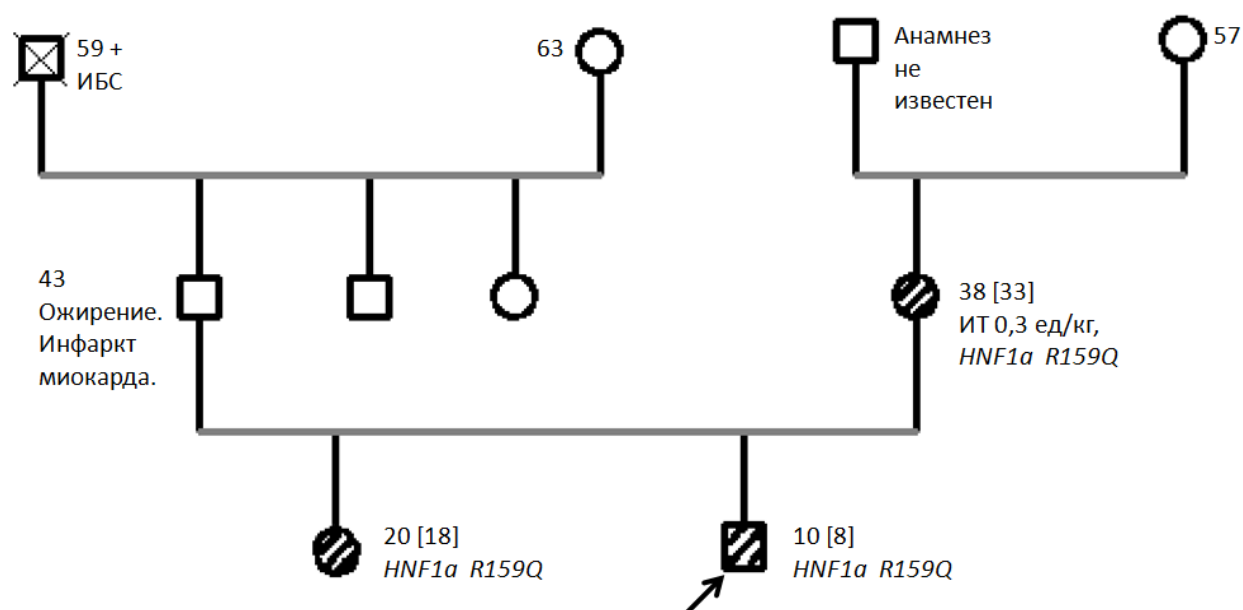
Клинический пример перевода матери пробанда с инсулина на гликлазид

У пробанда М.М. в возрасте 8 лет выявлено повышение гликемии до 17 ммоль/л в течение дня при измерении глюкометром в связи с семейной настороженностью в отношении СД. Уровень HbA1c - 5,9%. В ходе ПГТТ уровень гликемии соответствовал СД (13,2 ммоль/л). У сестры на фоне экзогенно-конституционального ожирения с 17 лет НТГ, HbA1c 5,7%. Получала метформин 1000 мг/сут. В 18 лет уровень HbA1c - 5,6%, уровень гликемии в ходе ПГТТ

соответствовал СД на 120 мин - 11,2 ммоль/л, продолжена терапия метформином. У матери с 33 лет СД без избытка массы тела, диагностированный при диспансерном обследовании (гипергликемия 16 ммоль/л). Назначены препараты СМ, в связи с гипогликемией переведена на инсулин в дозе 0,3 ед/кг/сут, HbA1c 9,7%. У всех трех в гене *HNF1a* выявлена мутация *R159Q*. Родословная семьи представлена на рисунке 3.22.

После подтверждения диагноза MODY3 мать пробанда переведена на гликлазид 30 мг/сут со снижением уровня HbA1c до 6,5%.

Таким образом, данный случай иллюстрирует, что у родителей верификация диагноза MODY3 позволяет перевести их на препараты СМ со значительным улучшением показателей гликемии даже при длительном течении СД. Гипогликемий, явившихся причиной перевода, удалось избежать путем назначения небольшой дозы СМ.



- сахарный диабет

ИТ – инсулинотерапия

Рисунок 3.22. Родословная семьи М.М.

3.3. Дифференциальная диагностика MODY

3.3.1. Дифференциальная диагностика MODY«+» и MODY«-»

Для выделения диагностических критериев MODY2 и MODY3 проведен анализ клинико-лабораторных показателей в группах пациентов: MODY«+» - в данную группу вошли пациенты (n=105) с верифицированным MODY2 или MODY3, MODY«-» - пациенты, у которых не найдено мутация в генах *GCK* и *HNF1A* (n=77). В дальнейшей у 40 пациентов был верифицирован СД1, у 10 - СД2, у 27 пациентов тип СД не верифицирован. Из данной группы исключены 5 пациентов с другими подтипами MODY.

Нарушения углеводного обмена были диагностированы раньше в группе MODY«+»: в 9,0 лет [5,5; 12,1] против 11,1 лет [8,1; 13,1], $p=0,001$. Степень нарушений углеводного обмена была менее выражена при MODY«+»: уровень HbA1c составлял 6,5% [6,2; 6,7] против 7,6% [6,4; 9,8], $p=0,001$, уровень гликемии – 6,8 ммоль/л [6,5; 7,4] против 10,0 ммоль/л [7,2; 14,2], $p<0,001$, при MODY«+» и MODY«-» соответственно. В группе MODY«+» диагностика чаще носила случайный характер - в 74,3% против 48,1% в группе MODY«-», $p<0,01$. Кетонурия в 22,1% отмечалась при MODY«-» и не встречалась в группе MODY«+». Терапия при диагностике нарушений углеводного обмена достоверно реже назначалась в группе MODY«+»: в 18,1% против 53,2% при MODY«-» ($p<0,01$), в том числе инсулин в 10,5% против 40,3% ($p<0,01$).

При обследовании в ЭНЦ длительность заболевания не различалась: 2,1 года [0,8; 4,5] и 1,8 года [0,9; 3,5], $p=0,3$, при MODY«+» и MODY«-» соответственно. Группы не различались по частоте ожирения - 13,4% и 17,1%, $p>0,05$, SDS ИМТ 0,2 [-0,6; 1,4] и 0,8 [-0,5; 1,6], $p=0,2$, при MODY«+» и MODY«-» соответственно. Уровень HbA1c (6,5% [6,2; 6,8] и 6,5% [5,6; 7,6]) и уровень гликемии натощак (6,5 ммоль/л [5,8; 7,0] и 6,1 ммоль/л [5,1; 7,5]) также не различались. Стимулированный уровень гликемии при нагрузке был ниже при MODY«+»: на 60 мин. – 11,2 ммоль/л [9,5; 12,7] против 12,9 ммоль/л [10,2; 16,3],

$p=0,001$, на 120 мин. $-9,5$ ммоль/л [8,3; 11,3] против $11,5$ ммоль/л [8,3; 15,7], $p<0,001$, при MODY«+» и MODY«-» соответственно (таблица 3.37).

Таблица 3.37. Уровень глюкозы натощак и в ходе нагрузки (в ммоль/л) при MODY«+» и MODY«-»

	Уровень глюкозы в плазме		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
MODY«+»	6,5 [5,8; 7,0], n=92	11,2 [9,5; 12,7], n=86	9,5 [8,3; 11,3], n=90
MODY«-»	6,1 [5,1; 7,5], n=72	12,9 [10,2; 16,3], n=69	11,5 [8,3; 15,7], n=69
	$p=0,4$	$p=0,001$	$p<0,001$

Базальный уровень ИРИ был ниже в группе MODY«+» - $6,2$ мкЕд/мл [4,2; 9,1] против $8,5$ мкЕд/мл [5,2; 13,7] при MODY«-», $p=0,01$, уровень С-пептида были сопоставим в двух группах – $1,6$ нг/мл [1,1; 2,0] и $1,6$ нг/мл [1,1; 2,1], $p=0,2$. Стимулированный уровень ИРИ не различалась в двух группах: на 60 мин. - $40,0$ мкЕд/мл [22,9; 54,5] и $39,8$ мкЕд/мл [21,9; 59,4], $p=0,7$, на 120 мин. – $29,2$ мкЕд/мл [20,3; 47,9] и $33,5$ мкЕд/мл [20,0; 76,4], $p=0,3$, при MODY«+» и MODY«-» соответственно (таблица 3.38).

Таблица 3.38. Уровень ИРИ (в мкЕд/мл) у пациентов при MODY«+» и MODY«-»

	Уровень инсулина в сыворотке		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
MODY«+»	6,2 [4,2; 9,1], n=85	40,0 [22,9; 54,5], n=85	29,2 [20,3; 47,9], n=85
MODY«-»	8,5 [5,2; 13,7], n=54	39,8 [21,9; 59,4], n=52	33,5 [20,0; 76,4], n=52
	$p=0,01$	$p=0,7$	$p=0,3$

Секреция С-пептида была достоверно выше при MODY«+» и составляла на 60 мин. $5,2$ нг/мл [3,8; 7,0] против $3,8$ нг/мл [2,4; 6,1], $p=0,004$, на 120 мин. – $5,3$ нг/мл [3,8; 7,0] против $4,1$ нг/мл [2,7; 6,6], $p=0,04$, при MODY«+» и MODY«-» соответственно (таблица 3.39). Частота и степень ИР (IR-НОМА $>3,2$) была сопоставима и составляла $15,2\%$ и $22,1\%$, $p>0,05$, IR-НОМА – $1,9$ [1,2; 2,8] и $2,2$ [1,1; 4,0], $p=0,1$, при MODY«+» и MODY«-» соответственно.

Таблица 3.39. Уровень С-пептида (в нг/мл) у пациентов при MODY«+» и MODY«-»

в нг\мл			
	Уровень С-пептида в сыворотке		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
MODY«+»	1,6 [1,1; 2,0], n=81	5,2 [3,8; 7,0], n=76	5,3 [3,8; 7,0], n=76
MODY«-»	1,6 [1,1; 2,1], n=69	3,8 [2,4; 6,1], n=66	4,1 [2,7; 6,6], n=66
	p=0,9	p=0,004	p=0,04

Терапия, спустя 2 года от начала заболевания, при MODY«+» назначалась достоверно реже - в 21,9% против 67,5% при MODY«-», $p<0,01$, в том числе, при MODY«+» реже назначался инсулин в 5,7% против 51,9%, $p<0,01$. Доза инсулина составляли 0,05-0,4 ед/кг/сут в обеих группах.

Таким образом, анализ двух групп показал, что для MODY характерна случайная диагностика без клинических проявлений СД. Степень нарушений углеводного обмена при этом была ниже. При последующем обследовании показатели углеводного обмена (базальная и стимулированная гликемия, уровень HbA1c) и секреция инсулина не являлись дифференциальными критериями MODY, однако в группе MODY«+» наблюдалась более высокая секреция С-пептида в ходе нагрузки. Терапия при диагностике нарушений углеводного обмена и в течение двух лет наблюдения чаще назначалась у пациентов, не имевших мутаций в генах GCK и HNF1A. В исследовании не выявлено четких клинических критериев, так как в группу с MODY«-» включены пациенты, не имевшие яркой клинической картины СД1, СД2 и неверифицированные случаи СД.

3.3.2. Дифференциальная диагностика MODY2 и MODY3

Для выявления дифференциально-диагностических характеристик MODY2 и MODY3 проведен сравнительный анализ данных подтипов MODY. Нарушения углеводного обмена при MODY2 были диагностированы раньше, чем при MODY3 - медиана возраста составила 8,0 лет [4,3; 11,0] против 11,8 лет [9,7; 15,0], $p<0,001$. Значимых различий в структуре причин исследования углеводного

обмена в группах пациентов с MODY2 и MODY3 не выявлено: диагностика носила случайный характер в 77,6% против 60,0% (при MODY3 в 10,5% поводом для исследования углеводного обмена послужило случайное выявление глюкозурии), обследование проведено в связи с отягощенным по СД анамнезом в 15,3% против 25,0%, клиника СД отмечалась в 7,5% против 15,8%, при MODY2 и MODY3 соответственно, $p>0,3$. Степень нарушений углеводного обмена была меньше при MODY2: уровень гликемии в течение суток составлял 6,6 ммоль/л [6,2; 7,1] против 7,9 ммоль/л [6,9; 10,5], $p=0,01$, уровень HbA1c - 6,5% [6,3; 6,8] против 6,7% [6,4; 7,8], $p=0,02$, при MODY2 и MODY3 соответственно. Терапия при MODY2 назначалась реже, чем при MODY3 – в 7,5% случаев против 36,8%, $p<0,01$, в том числе инсулин - в 3% против 26,3%, $p<0,01$.

Медиана ИМТ и SDS ИМТ были достоверно выше при MODY3 - 23,2 кг/м² [20,4; 25,1], SDS ИМТ 1,6 [0; 2,3], чем при MODY2 – ИМТ 18,2 кг/м² [16,3; 21,0], SDS ИМТ 0,1 [-0,6; 0,9], $p<0,05$. У пациентов с MODY3 ожирение (SDS ИМТ ≥ 2) отмечалось достоверно чаще (40,0%) по сравнению с MODY2 (5,9%), $p<0,01$.

Уровень HbA1c не различался 6,5% [6,3; 6,8] против 6,5% [6,1; 7,8], $p=0,4$, при MODY2 и MODY3 соответственно (рисунок 3.23). Медиана уровня гликемии натощак была выше у пациентов при MODY2 - 6,6 ммоль/л [6,2; 7,1] ммоль/л против 5,5 ммоль/л [5,0; 6,8] ммоль/л при MODY3 ($p<0,001$). Нормальный уровень гликемии натощак чаще определялся при MODY3 - у 58,8%, для MODY2 были характерны нарушение гликемии натощак (в 47,3%) и диабетический уровень гликемии натощак (в 33,3%). Медиана стимулированного уровня гликемии через 2 часа была достоверно ниже при MODY2 - 9,4 ммоль/л [8,3; 11,1], чем при MODY3 – 13,2 ммоль/л [11,0; 15,3], $p<0,001$ (таблица 3.40, рисунок 3.24). Для MODY2 было характерно НТГ (64,5%), для MODY3 – диабетический уровень гликемии (88,2%).

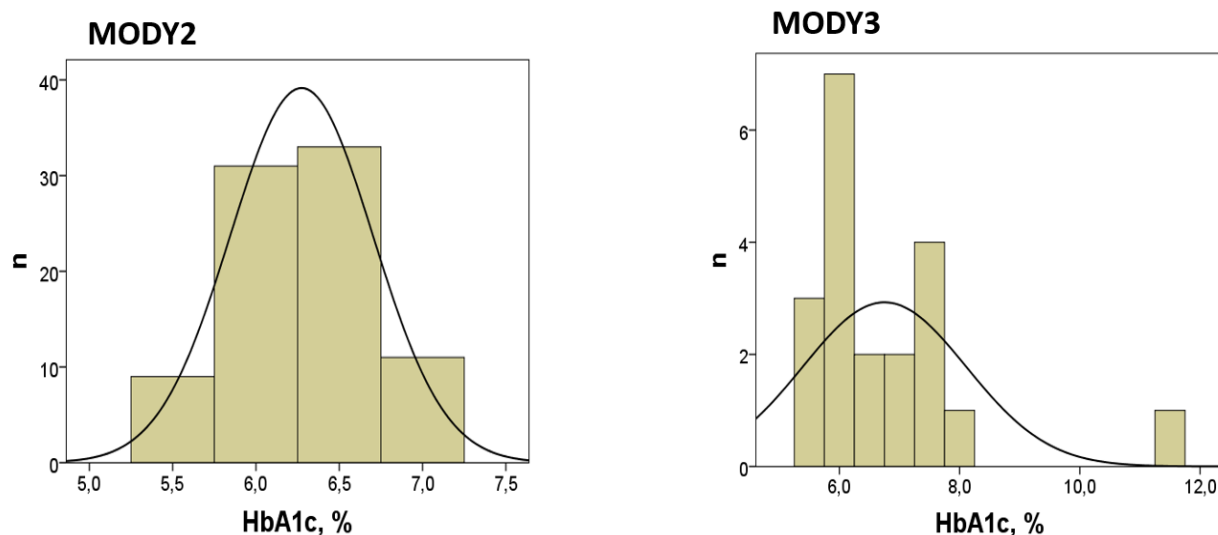


Рисунок 3.23. Распределение уровня HbA1c при MODY2 и MODY3

Таблица 3.40. Уровень глюкозы натощак и в ходе нагрузки (в ммоль/л) при MODY2 и MODY3

	Уровень глюкозы в плазме		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
MODY2	6,6 [6,2; 7,1], n=85	11,2 [9,9; 12,7], n=62	9,4 [8,3; 10,9], n=65
MODY3	5,5 [5,0; 6,8], n=20	12,0 [10,5; 14,7], n=17	13,2 [11,0; 15,3], n=17
	p<0,001	p=0,03	p<0,001

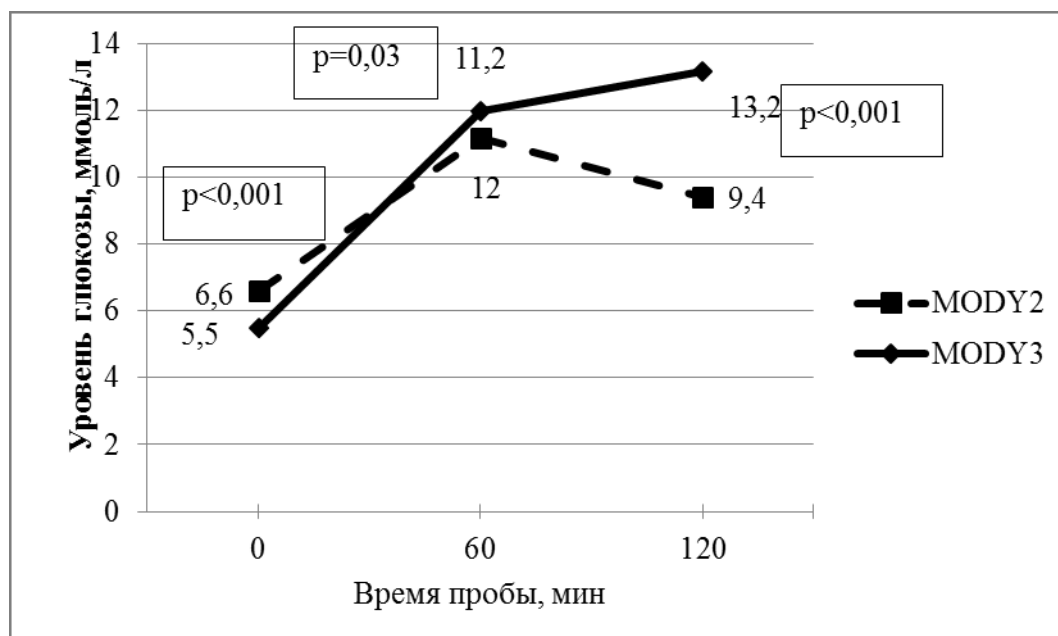


Рисунок 3.24. Уровень глюкозы натощак и в ходе нагрузки (в ммоль/л) при MODY2 и MODY3

Базальные уровни ИРИ (6,2 Е/л [3,8; 9,1] и 6,3 мкЕ/мл [4,6; 9,7], $p=0,7$, при MODY2 и MODY3 соответственно) и С-пептида (1,5 нг/мл [1,1; 1,9] и 1,8 нг/мл [1,5; 2,2], $p=0,1$, при MODY2 и MODY3 соответственно) не различались. Стимулированные уровни ИРИ (таблица 3.41, рисунок 3.25) и С-пептида (таблица 3.42, рисунок 3.26) были достоверно выше у пациентов с MODY2 на 60 мин.: уровень ИРИ составлял 42,7 мкЕд/мл [28,7; 56,0] против 28,5 мкЕд/мл [15,3; 41,2], $p=0,04$, уровень С-пептида - 5,6 нг/мл [4,3; 7,4] против 4,3 нг/мл [3,4; 5,2], $p=0,04$. ИР (индекс IR-НОМА $>3,2$) была выявлена в 15,3% при MODY2 и в 15,0% - при MODY3, $p>0,05$.

Таблица 3.41. Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) у пациентов при MODY2 и MODY3

	Уровень инсулина в сыворотке		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
MODY2	6,2 [3,8; 6,1], n=66	42,7 [28,7; 56,0], n=62	32,3 [21,8; 50,2], n=63
MODY3	6,3 [4,6; 9,7], n=19	28,5 [15,3; 41,2], n=18	25,2 [17,3; 41,2], n=18
	$p=0,7$	$p=0,04$	$p=0,4$

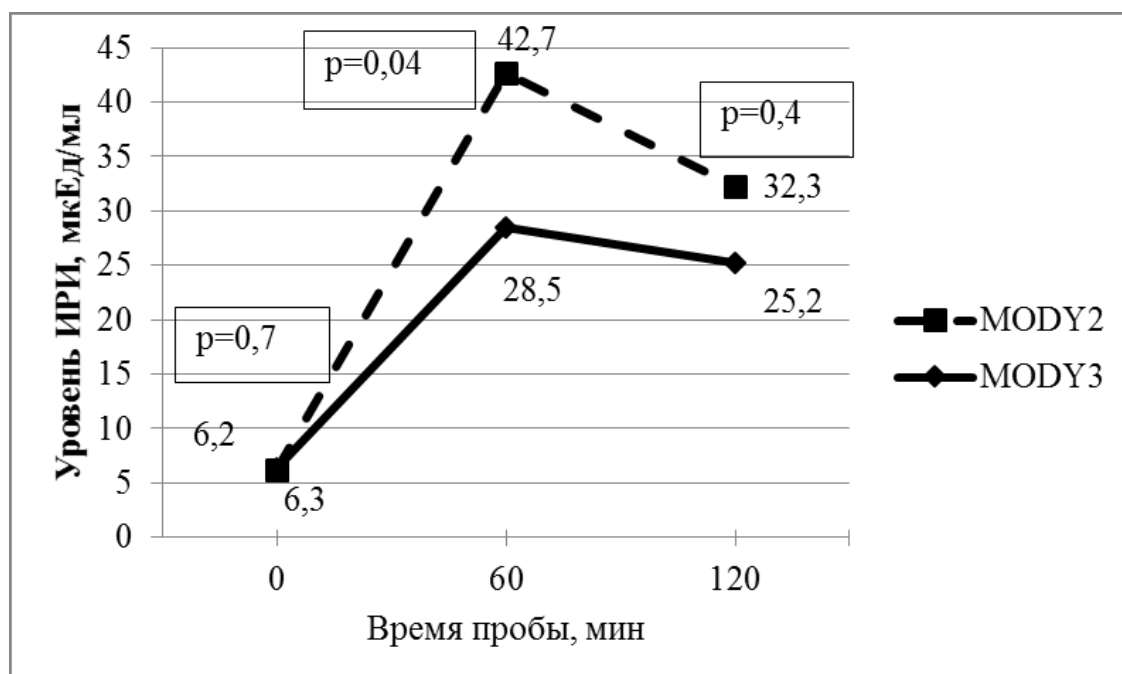
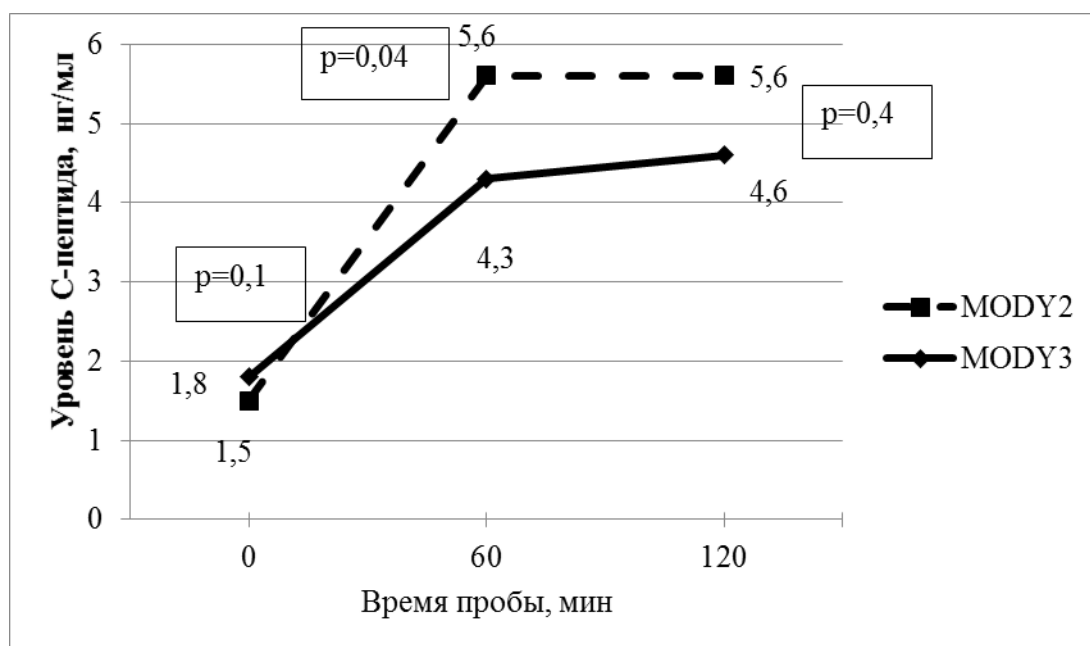


Рисунок 3.25. Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) при MODY2 и MODY3

Таблица 3.42. Секреция С-пептида (в нг/мл) при MODY2 и MODY3

	Уровень С-пептида сыворотки		
	0 мин.	60 мин.	120 мин.
MODY2	1,5 [1,1; 1,9], n=71	5,6 [4,3; 7,4], n=53	5,6 [4,3; 7,1], n=54
MODY3	1,8 [1,5; 2,2], n=15	4,3 [3,4; 5,2], n=14	4,6 [4,0; 5,7], n=14
	p=0,1	p=0,04	p=0,4

**Рисунок 3.26.** Секреция С-пептида (в нг/мл) при MODY2 и MODY3

Глюкозурия при обследовании у пациентов с MODY2 не выявлялась. При MODY3 у 6 пациентов (30,0%) отмечалась глюкозурия даже при компенсации углеводного обмена.

Нарушения углеводного обмена у одного или обоих родителей выявлены в 82,3% случаев при MODY2 и в 94,7% - при MODY3, $p>0,05$. Медиана возраста диагностики была ниже при MODY3 – 24 года [18,5; 35,3] против 32 лет [27,0; 37,0] при MODY2, $p<0,05$. Степень нарушения углеводного обмена у родителей при MODY3 соответствовала СД в 89,4%, при MODY2 - в 40,6%. ГСД диагностирован при MODY3 в 5,3%, при MODY2 - в 20,3%. В 24,6% у родителей пробандов с MODY2 отмечались нарушение гликемии натощак и/или НТГ, которые не встречались у родителей пробандов с MODY3.

Родители пациентов с MODY3 достоверно чаще получали сахароснижающую терапию - в 89,4% (в 52,5% - инсулин (0,4 ед/кг/сут), 36,9% -

СМ) против 24,7% при MODY2 (в 4,4% - инсулин (0,2 ед/кг/сут), 20,3 - ПССП), $p < 0,01$.

Таким образом, для MODY2 натошак были характерны нарушение гликемии (в 47,3%) и диабетический уровень гликемии (в 33,3%) у детей и подростков, для MODY3 – нормальный уровень гликемии. В ходе нагрузки для MODY2 было характерно НТГ (64,5%), для MODY3 – диабетический уровень гликемии (88,2%). Наличие ожирения и ИР не исключало диагноз MODY. Глюкозурия выявлялась при MODY3 даже при компенсации углеводного обмена и отсутствовала при MODY2. У родителей пробандов с MODY3 чаще выявлялся СД, чаще назначалась сахароснижающая терапия, по сравнению с родителями пробандов с MODY2.

3.3.3 Дифференциальная диагностика MODY2 и MODY3 с сахарным диабетом 1 типа и сахарным диабетом 2 типа

Для выявления дифференциальных критериев MODY2 и MODY3 проведено сравнение с СД1 и СД2. Среди пробандов, у которых не выявлено мутаций в гене *GCK* и *HNF1A*, СД1 типа верифицирован у 40 пробандов, СД2 типа - у 10. СД1 верифицирован на основании выявления специфических для СД1 АТ в высоком титре (IA2 в титре 144-400 Ед/мл, GAD 15-73 Ед/мл), появление нарастающей потребности в инсулине в дозе 0,5-1 ед/кг/сутки при динамическом наблюдении в течение 2-3 лет. В группу СД1 входили случаи СД1 с мягкой манифестацией, с полной или частичной клинико-лабораторной ремиссией, в ряде случаев с отягощенной наследственностью в 2 или 3 поколениях. СД2 диагностирован на основании отсутствия АТ в высоком титре, отсутствия потребности в инсулине в течение 2-3 лет, наличия ИР или ожирения. Сравнительный анализ клинико-лабораторных проявлений представлен в таблице 3.43.

Таблица 3.43. Сравнительная клиническая характеристика MODY2, MODY3, СД1 и СД2

	MODY2 n=85	MODY3 n=20	СД1 n=40	СД2 n=10	p ^{1,2}	p ^{1,3}	p ^{1,4}	p ^{2,3}	p ^{2,4}
	1	2	3	4					
Возраст диагностики, лет	8,0 [4,3; 11,0]	11,8 [9,7; 15,0]	11,6 [8,4; 13,2]	11,6 [10,4; 12,6]	<0,001	<0,001	<0,01	0,2	0,7
Гликемия при диагностике, ммоль/л	6,8 [6,5; 7,4]	7,9 [6,9; 10,5]	12,5 [8,9; 15,3]	13,0 [7,8; 16,3]	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	0,1
HbA1c при диагностике, %	6,5 [6,2; 6,7]	6,7 [6,4; 7,8]	8,4 [6,7; 10,5]	7,8 [7,1; 7,8]	0,02	<0,001	<0,001	0,04	0,1
Характер диагностики (%):									
• случайная	77,6	60,0	47,5	40,0	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
• обследование по поводу отягощенной наследственности	15,3	25,0	2,5	10,0	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05
• клиническая картина СД	7,1	15,0	50,0	50,0	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05
Терапия при диагностике (%):									
• инсулин	5,9	30,0	52,5	40,0	<0,01	<0,01	<0,01	>0,05	>0,05
• метформин	5,9	5	7,5	30,0	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05
• препараты СМ	1,2	5	-	-	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Отягощенная наследственность (%):									
1 ст. родства	82,3	94,7	37,5	50,0	>0,05	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01
2 ст. родства	58,2	78,9	55,0	60,0	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
в 3-х поколениях	53,2	73,7	20,0	40,0	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05
Длительность заболевания при обследовании, лет	2 [0,7; 4,5]	2,8 [1,2; 4,2]	1,1 [0,6; 2,0]	3,3 [1,8; 5,2]	0,5	0,01	>0,05	0,01	>0,05
ИМТ, кг/м ²	18,2 [16,3; 21,0]	23,2 [20,4; 25,1]	19,5 [17,0; 22,1]	26,8 [25,1; 29,8]	<0,001	0,3	<0,001	0,01	0,01
SDS ИМТ	0,1 [- 0,6; 0,9]	1,6 [0; 2,3]	0,4 [- 0,8; 1,5]	2,1 [1,4; 2,8]	0,02	0,4	<0,001	0,03	0,1
Частота ожирения	5,9	40,0	7,5	60,0	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05
HbA1c при обследовании, %	6,5 [6,3; 6,8]	6,5 [6,1; 7,8]	6,9 [6,3; 7,8]	5,9% [5,5; 6,7]	>0,05	<0,001	0,3	0,3	0,1

Терапия (%) при динамическом наблюдении										
• инсулин	5,9	5	57,5	-	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05
• метформин	1,2	5	-	60,0	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01
• препараты СМ	1,2	65	-	-	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01	<0,01

При MODY2 нарушения углеводного обмена были диагностированы раньше – в 8,0 лет [4,3; 11,0], чем в группах СД1 (11,6 лет [8,4; 13,2]) ($p<0,001$) и СД2 (11,6 лет [10,4; 12,6]) ($p=0,7$), при MODY3 - в сопоставимом возрасте (11,8 лет [9,7;15,0]) с СД1 (11,6 лет, $p=0,2$) и СД2 (11,6 лет, $p=0,004$). Степень нарушения углеводного обмена при диагностике была в меньшей степени выражена при MODY2, чем при СД1 и СД2: уровень гликемии натощак был ниже при MODY2 - 6,6 ммоль/л [6,2; 7,1] против 12,5 ммоль/л [8,9; 15,3] при СД1 ($p<0,001$) и 13,0 ммоль/л [7,8; 16,3] при СД2 ($p<0,001$); уровень HbA1c был ниже при MODY2 - 6,5% [6,3; 6,8]) против 8,4% [6,7; 10,5] при СД1 ($p<0,001$) и 7,8% [7,1; 7,8] при СД2 ($p<0,001$). При MODY3 степень нарушения углеводного обмена была менее выражена, чем при СД1, и была сопоставима с СД2: уровень гликемии натощак при MODY3 был ниже (7,9 ммоль/л [6,9; 10,5]), чем при СД1 (12,5 ммоль/л, $p=0,004$), и сопоставим с СД2 (13,0 ммоль/л, $p=0,1$); уровень HbA1c при MODY3 (6,7% [6,4;7,8]) был ниже, чем при СД1 (8,4%, $p=0,04$), и сопоставим с СД2 (7,8%, $p=0,1$).

Клинические проявления СД отмечались достоверно реже при MODY2 (7,1%) и MODY3 (15,0%), чем при СД1 (50,0%) и при СД2 (50,0%). Кетонурия не встречалась при MODY2 и MODY3, но была зафиксирована в 30% при СД1 и в 20% при СД2. Глюкозурия при диагностике встречалась при MODY3 в 15%, что сопоставимо с частотой глюкозурии при СД1 (30,0%) ($p>0,05$) и СД2 (20,0%) ($p>0,05$). При MODY2 терапия в момент диагностики нарушений углеводного обмена была назначена реже – в 7,5% против 60,0% при СД1($p<0,01$) и 70,0% при СД2 ($p<0,01$). При MODY3 терапия в момент диагностики нарушений углеводного обмена была назначена с той же частотой – в 40,0%, что при СД1 (60,0%) ($p>0,05$) и СД2 (70,0%) ($p>0,05$). При СД1 инсулин был назначен в 52,5% - в дозе от 0,05 до 0,6 ед/кг/сут, метформин - в 7,5%, метформин был назначен

пациентам, у которых СД был диагностирован на фоне ожирения и расценен как СД2. При СД2 инсулин был назначен в 40,0% (n=4) - в дозе от 0,05 до 0,6 ед/кг/сут, метформин - в 30,0% (n=3).

Ожирение при MODY2 выявлялось с той же частотой (5,9%), как при СД1 (7,5%) ($p>0,05$), и реже, чем при СД2 (60,0%) ($p<0,01$), в то время как частота ожирения при MODY3 (40,0%) была сопоставима с СД2 (60,0%) ($p>0,05$).

При MODY2 ИМТ ($18,2 \text{ кг/м}^2$ [$16,3$; $21,0$]) был сопоставим с ИМТ при СД1 ($19,5 \text{ кг/м}^2$ [$17,0$; $22,1$], $p=0,3$) и ниже, чем при СД2 ($26,8 \text{ кг/м}^2$ [$25,1$; $29,8$], $p=0,01$). При MODY3 ИМТ ($23,2 \text{ кг/м}^2$ [$20,4$; $25,1$]) был выше, чем при СД1 ($19,5 \text{ кг/м}^2$, $p=0,01$), однако ниже ИМТ у пациентов с СД2 ($26,8 \text{ кг/м}^2$, $p=0,01$). При MODY2 (0,1 [-0,6; 0,9]) медиана SDS ИМТ была сопоставима с СД1 (0,4 [-0,8; 1,5] ($p=0,4$) и ниже, чем при СД2 (2,1 [1,4; 2,8], $p<0,001$). У пациентов с MODY3 медиана SDS ИМТ (1,6 [0; 2,3]) была выше, чем при СД1 (0,4, $p=0,03$), и не отличалась от медианы SDS ИМТ при СД2 (2,1, $p=0,1$).

Наименьшая длительность заболевания при обследовании в ФБГУ ЭНЦ была при СД1 - 1,1 года (0,6; 2,0) против 2 лет [0,7; 4,5] при MODY2 ($p=0,01$) против 2,8 лет [1,2; 4,2] при MODY3 ($p=0,01$). При СД2 длительность заболевания при обследовании была сопоставима MODY2 (2 года, $p>0,05$) и MODY3 (2,8 года, $p>0,05$) и составляла 3,3 года [1,8; 5,2].

При MODY2 уровень HbA1c был ниже (6,5% [6,3; 6,8]), чем при СД1 6,9% [6,3; 7,8] ($p<0,001$) и сопоставим с СД2 (5,9% [5,5; 6,7], $p=0,3$), уровень гликемии натощак при MODY2 (6,6 ммоль/л [6,2; 7,1]) был сопоставим с СД1 (6,3 ммоль/л [5,3; 8,6], $p=0,5$) и с СД2 (7,3 ммоль/л [5,1; 7,7], $p=0,3$). Уровень HbA1c при MODY3 (6,5% [6,1; 7,8]) не отличался от уровня HbA1c при СД1 (6,9%, $p=0,3$) и СД2 (5,9%, $p=0,2$), уровень гликемии натощак составил 5,5 ммоль/л [5,0; 6,8] и был ниже, чем при СД1 (6,3 ммоль/л, $p=0,03$) и сопоставим с СД2 (7,3 ммоль/л, $p=0,1$).

При исследовании стимулированного уровня гликемии, секреции С-пептида и ИРИ у пациентов с СД1 использовались пробы с нагрузкой глюкозой (n=7) или завтраком (n=30), у пациентов с СД2 пробы с нагрузкой глюкозой (n=8) или

завтраком (n=2). Стимулированного уровень гликемии при MODY2 был ниже на 60 мин. и 120 мин., чем при СД1, и не различался со стимулированным уровнем гликемии при СД2 (таблица 3.44, рисунок 3.3.7).

Таблица 3.44. Уровень глюкозы натощак и в ходе нагрузки (в ммоль/л) при MODY2, MODY3, СД1 и СД2 у детей и подростков

		Уровень глюкозы в плазме		
		0 мин.	60 мин.	120 мин.
1	MODY2	6,6 [6,2; 7,1], n=85	11,2 [9,9;12,7], n=62	9,4 [8,3; 10,9], n=65
2	MODY3	5,5 [5,0;6,8], n=20	12,0 [10,5; 14,7], n=17	13,2 [11,0; 15,3], n=17
3	СД1	6,4 [5,4; 8,8], n=37	14,1 [11,9; 17,3], n=35	14,3 [10,3; 17,5], n=35
4	СД2	7,3 [5,1; 7,7], n=10	13,5 [9,8; 16,4], n=10	11,2 [8,2; 14,8], n=10
$p^{1,3}$		$p=0,5$	$p<0,001$	$p<0,001$
$p^{1,4}$		$p=0,3$	$p=0,5$	$p=0,3$
$p^{2,3}$		$p=0,03$	$p=0,07$	$p=0,6$
$p^{2,4}$		$p=0,1$	$p=0,5$	$p=0,4$

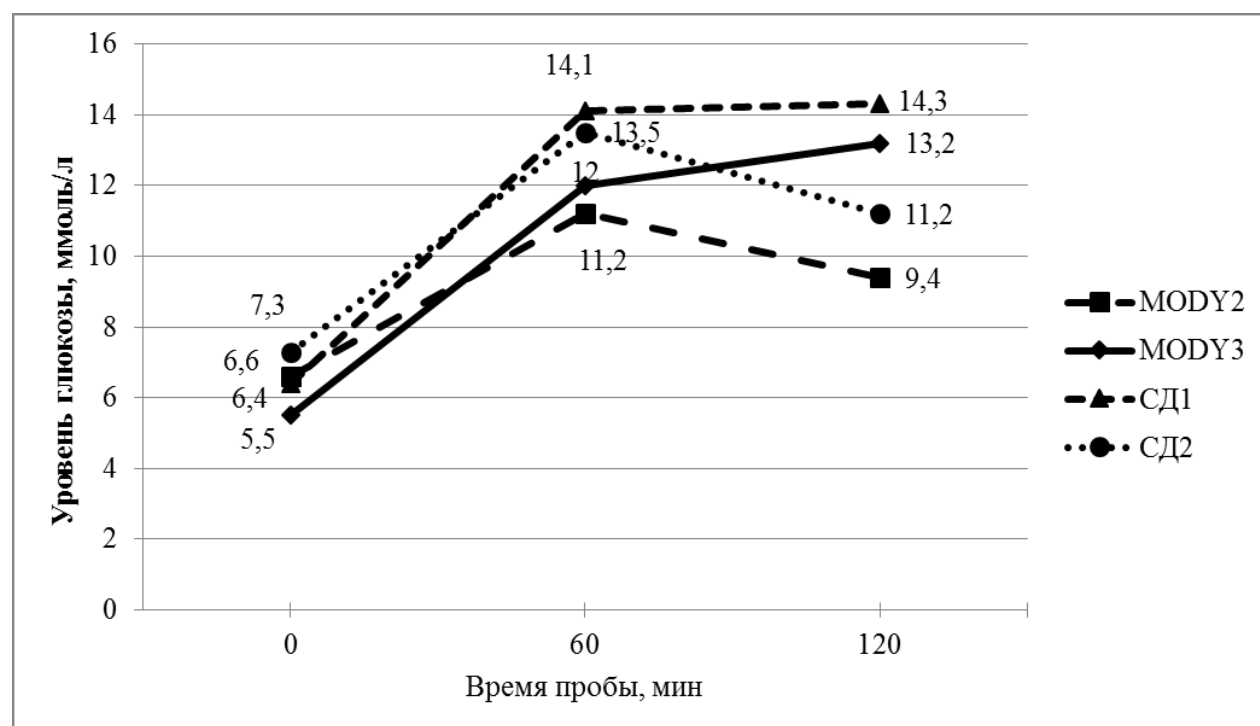


Рисунок 3.27. Уровень глюкозы натощак и в ходе нагрузки (в ммоль/л) при MODY2, MODY3, СД1 и СД2

Уровень ИРИ исследовался у пациентов с СД1 (n=17) и СД2 (n=9), не получавших инсулин. Наиболее высокий уровень ИРИ натощак определялся при СД2 - 14,0 мкЕд/мл [10,6; 25,8], при MODY2, MODY3 и СД2 уровень ИРИ

натошак не различался и соответственно составлял 6,2 мкЕд/мл [3,8; 9,1], 6,3 мкЕд/мл [4,6; 9,7] и 6,4 мкЕд/мл [5,4; 8,8]. Стимулированный уровень ИРИ при MODY2 был сопоставим с СД2 и был выше, чем при СД1. При MODY3 секреция была схожа с СД1 и ниже, чем при СД2. При СД2 выявлена секреция ИРИ с максимальным подъемом на 120 мин., в то время как при СД1, MODY2, MODY3 максимальный уровень ИРИ отмечался на 60 мин. ИР (IR-НОМА>3,2) определялась достоверно чаще при СД2 (в 60%), чем при MODY2 (15,3%, $p>0,05$) и MODY3 (15,3%, $p>0,05$) и не выявлялась при СД1 (таблица 3.45, рисунок 3.28).

Уровень С-пептида натошак при СД1 (1,3 нг/мл [0,8; 1,8]) был ниже, чем при MODY2 (1,5 нг/мл [1,1; 1,9], $p=0,01$) и MODY3 (1,8 нг/мл [1,5; 2,2], $p=0,001$). При СД2 уровень С-пептид натошак (2,3 нг/мл [2,0; 3,4]) был выше, чем при MODY2 (1,5 нг/мл, $p=0,001$) и MODY3 (1,8 нг/мл [1,5; 2,2], $p=0,02$). Наиболее низкая секреция С-пептида в ходе нагрузке определялась при СД1, наиболее высокая – при СД2 (таблица 3.46, рисунок 3.29). Для секреции С-пептида при СД2 был характерен максимальный подъем на 120 мин.

Таблица 3.45. Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) при MODY2, MODY3, СД1 и СД2

		в мкЕд/мл		
		Уровень ИРИ в сыворотке		
		0 мин.	60 мин.	120 мин.
1	MODY2	6,2 [3,8; 9,1], n=66	42,7 [28,7; 56,0], n=62	32,3 [21,8; 50,2], n=63
2	MODY3	6,3 [4,6; 9,7], n=21	28,5 [15,3; 41,2], n=21	25,2 [17,3; 41,2], n=21
3	СД1	6,6 [4,3; 9,7], n= 17	24,4 [15,1; 41,8], n=15	20,8 [16,2; 35,1], n=15
4	СД2	14,0 [10,6; 25,8] n=9	48,2 [35,4; 124,9] n=9	59,3 [29,0; 107,2] n=9
$p^{1,3}$		$p=0,9$	$p=0,002$	$p=0,04$
$p^{1,4}$		$p<0,001$	$p=0,3$	$p=0,06$
$p^{2,3}$		$p=0,6$	$p=0,5$	$p=0,4$
$p^{2,4}$		$p<0,001$	$p=0,009$	$p=0,004$

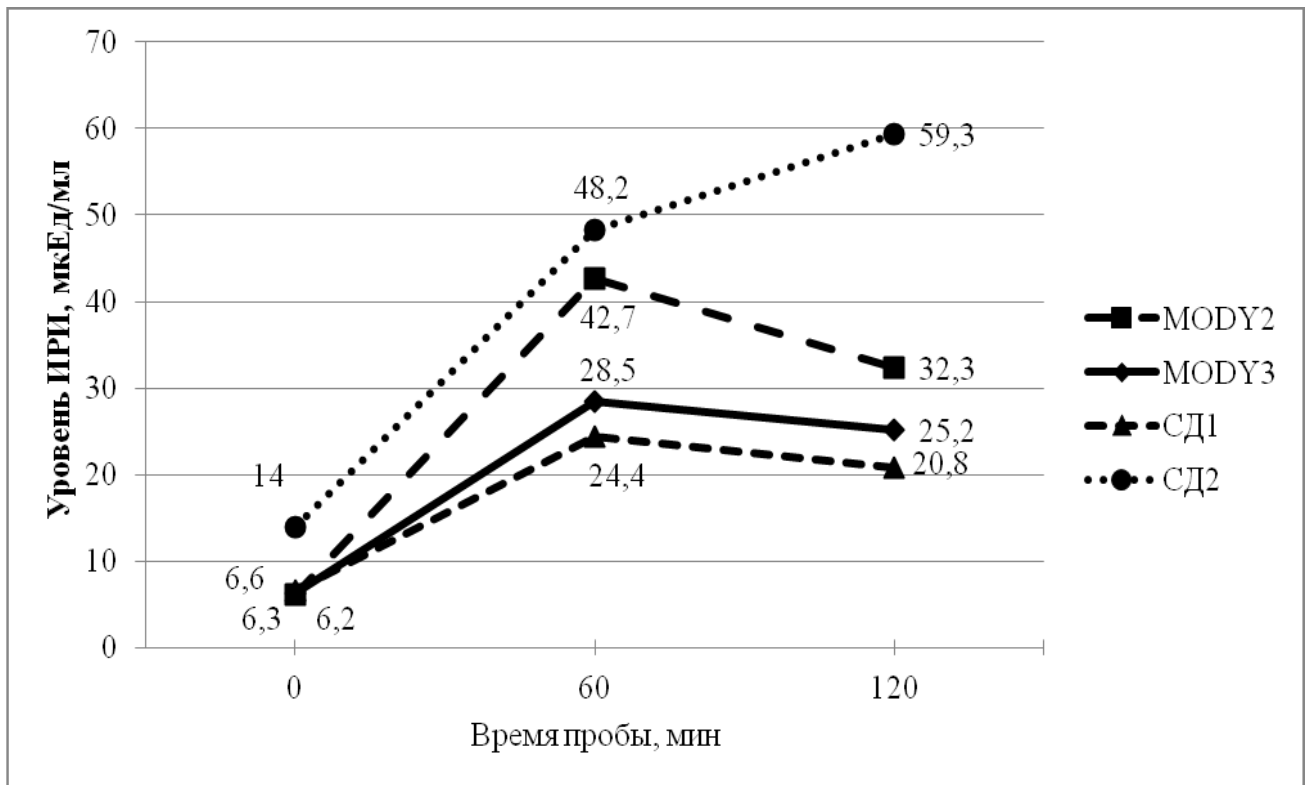


Рисунок 3.28. Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) при MODY2, MODY3, СД1 и СД2

Таблица 3.46. Секреция С-пептида (в нг/мл) при MODY2, MODY3, СД1 и СД2

		в нг/мл		
		Уровень С-пептида в сыворотке		
		0 мин.	60 мин.	120 мин.
1	MODY2	1,5 [1,1; 1,9], n=71	5,6 [4,3; 7,4], n=53	5,6 [4,3; 7,1], n=54
2	MODY3	1,8 [1,5; 2,2], n=15	4,3 [3,4; 5,2], n=14	4,6 [4,0; 5,7], n=14
3	СД1	1,3 [0,8; 1,8], n=36	2,7 [2,1; 4,2], n=34	2,8 [2,3; 4,7], n=34
4	СД2	2,3 [2,0; 3,4], n=10	6,1 [4,3; 9,8], n=10	8,4 [4,6; 9,1], n=10
$p^{1,3}$		0,01	<0,001	<0,001
$p^{1,4}$		0,001	0,2	0,04
$p^{2,3}$		0,001	0,004	<0,001
$p^{2,4}$		0,02	0,1	0,1

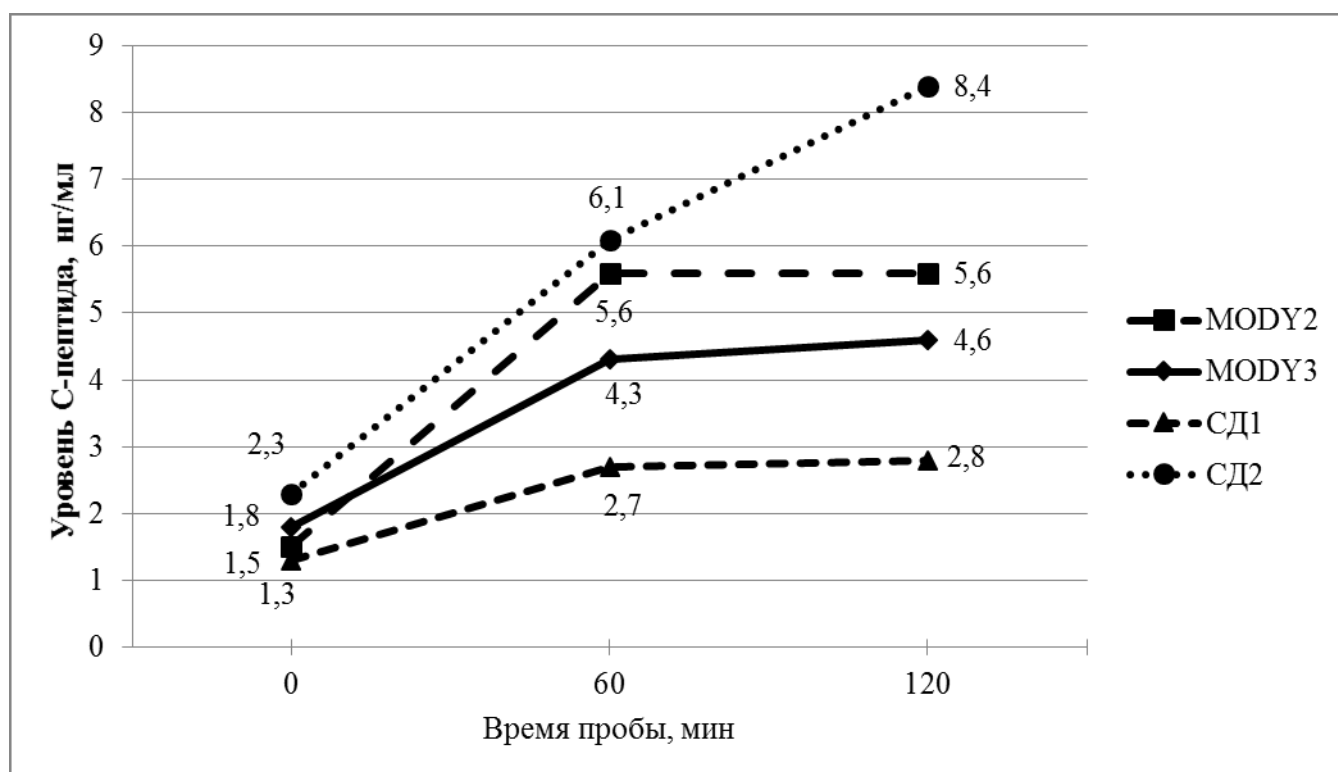


Рисунок 3.29. Секреция С-пептида (в нг/мл) при MODY2, MODY3, CD1 и CD2

При MODY2 у родственников 1 ст.родства нарушения углеводного обмена выявлялись достоверно чаще - в 82,3% против 37,5% при CD1 ($p < 0,01$) и 50,0% при CD2 ($p < 0,05$). При MODY3 нарушения углеводного обмена у родственников 1 ст.родства выявлялись достоверно чаще – в 94,7%, чем при CD1 (37,5, $p < 0,01$) и CD2 (50,0%, $p < 0,01$). У родственников 2 ст.родства нарушения углеводного обмена при MODY2 (58,2%) встречались с сопоставимой частотой с CD1 (55,0%, $p > 0,05$) и CD2 (60,0%, $p > 0,05$), при MODY3 (78,9%) частота нарушений углеводного обмена также сопоставима с CD1 (55,0%, $p > 0,05$) и CD2 (60,0%, $p > 0,05$). При CD1 отягощенный наследственный анамнез по нарушениям углеводного обмена в трех и более поколениях прослеживался в 20,0% ($n=8$), что было реже чем при MODY2 (53,2%) ($p < 0,01$) и MODY3 (73,7%) ($p < 0,01$). Наследственность в трех поколениях отягощена у пациентов CD2 у 40% пробандов с сопоставимой частотой с MODY2 (53,2%, $p > 0,05$) и с MODY3 (73,7%, $p > 0,05$).

В нашем исследовании, в группу СД1 и СД2 были включены пациенты с атипичным течением данных типов СД, что обусловило сложность дифференциальной диагностики между типами СД. Выявлено, что клинические проявления СД не характерны для MODY2 или MODY3. Характер гликемической кривой в ходе нагрузки позволяет дифференцировать только MODY2 (гипергликемия натощак, НТГ при нагрузке), при MODY3, СД1 и СД2 уровень гликемии не различается. Базальные уровни ИРИ и С-пептида не имели дифференциально-диагностической ценности для определения типа СД. Уровень ИРИ и С-пептида при проведении пробы с нагрузкой (глюкоза или завтрак) при MODY2 и MODY3 занимала промежуточное значение между СД1 и СД2. При MODY2 секреция ИРИ и С-пептида сопоставима с секрецией при СД2, однако для СД2 характерен отсроченный подъем уровней ИРИ и С-пептида, который не встречается при других типах СД. Секреция ИРИ и С-пептида не позволяет провести дифференциальную диагностику между СД1 и MODY3. В наследственном анамнезе дифференциальной ценностью для MODY2 и MODY3 обладает наличие СД у родственников 1 ст. родства и в трех и более поколениях.

Маркеры СД1 при MODY2 и MODY3

Частота и титр специфических панкреатических АТ при MODY2 и MODY3 не различались, поэтому данные, полученные при обследовании пациентов с MODY2 и MODY3, были объединены. Данные пограничного повышения титра АТ были исключены при статистической обработке материала.

Панкреатические АТ (таблица 3.47), специфичные для СД1, были исследованы у 82 детей и подростков с MODY. Повышенный титр одного из АТ определялся у 7,3% пациентов (n=6), повышения более одного вида АТ выявлено не было. Чаще всего выявлялись АТ к IA2 (в 5,8%). Титр всех АТ незначительно превышал нормальный уровень.

Группами сравнения были пациенты с СД1 типа в стадии полной или частичной клинико-лабораторной ремиссии и пациенты с СД2 (данные И.А.

Ереминой). Выявлено, что при MODY по сравнению с СД1 достоверно реже выявлялись АТ к GAD - в 1,2% против 25,5% ($p<0,01$), IA2 – в 5,8% против 72,3% ($p<0,01$), ICA не определялись ($p<0,01$), при MODY титр АТ был ниже (таблица 3.43). При MODY были выявлены АТ в низком, которых не было при СД2 - GAD и IA2.

Таблица 3.47. Панкреатические АТ у пациентов с MODY2.

Вид АТ	MODY (1)			СД1 (2)			СД2 (3)			Референсные значения АТ, Ед/мл	p 1,2	p 1,3
	n (%) с «+» АТ	Титр АТ, Ед/мл	n	n (%) с «+» АТ	Титр АТ, Ед/мл	n	n (%) с «+» АТ	Титр АТ, Ед/мл	n			
GAD	1 (1,2)	2,3	82	14 (25,5)	2,3-12,0	55	-		66	0-1	<0,01	<0,01
IA-2	3 (5,8)	16,0-29,0	52	34 (72,3)	30,0-400,0	47	-		66	0-8	<0,01	<0,05
ICA	-	-	75	7 (13,2)	11,0-14,0	53	10 (15,2)	11,0-40,0	66	0-10	<0,01	<0,01
IAA	2 (1,7)	21,0-25,0	73	3 (6,7)	11,0-15,0	48	4 (6,1)	11,0-20,0	66	0-10	>0,05	>0,05

Частота выявления гаплотипов высокого риска развития СД1 была одинаковой при MODY2 и MODY3, поэтому данные были объединены. HLA-типирование проведено 64 пациентам с MODY. Гаплотипы высокого риска развития СД1 в составе HLA-генотипа выявлены у 28,1% детей с MODY. Сочетание 2 гаплотипов высокого риска (*DQ2/DQ8* или *DQ2/DQ2* или *DQ8/DQ8*), т.е. генотипы высокого риска) выявлялись у 1 пациента (1,6%) с MODY2. Один из гаплотипов высокого риска, т.е. генотипы среднего риска, встречались у 26,6% детей и подростков с MODY. Группами сравнения были пациенты с СД1 типа (данные вед. науч. сотрудника Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, к.м.н. Е.В. Титович) клиничко-лабораторной ремиссии и пациенты с СД2 (данные науч. сотрудника Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, к.м.н. И.А. Ереминой). При сравнении MODY и СД1 выявлено, что HLA-гаплотипы высокого риска выявлялись в 27,7% против 78,2% ($p<0,01$), HLA-генотипы высокого риска в 1,5% против 35,2% ($p<0,01$), HLA-генотипы среднего риска 26,2% против 42,9% ($p<0,05$). Таким образом, HLA-гаплотипы высокого риска, HLA-генотипы высокого и среднего риска выявлялись достоверно реже при

MODY по сравнению с MODY. Различий между частотой выявления HLA-гаплотипов высокого риска, HLA-генотипов высокого и среднего риска при MODY и СД2 не выявлено (таблица 3.48).

Таблица 3.48. HLA у пациентов с MODY, СД1 и СД2

	MODY (1)	СД1(2)	СД2 (3)	p ^{1,2}	p ^{1,3}
	n=64	n=559	n=64		
HLA-гаплотипы высокого риска	27,7%	78,2%	38,2%	p<0,01	p>0,05
HLA-генотипы высокого риска	1,5%	35,2 %	5,5%	p<0,01	p>0,05
HLA-генотипы среднего риска	26,2%	42,9 %	32,7%	p<0,05	p>0,05

Таким образом, специфические АТ поджелудочной железы не характерны для MODY, однако могут определяться в низком титре. Обнаружение АТ в высоком титре, в первую очередь, IA2, GAD и ICA, исключают MODY. HLA-гаплотипы высокого риска при MODY встречаются реже, чем при СД1, и сопоставимо с частотой при СД2, при этом HLA-генотипы высокого риска практически не встречаются.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

С момента выделения новой формы СД, названной MODY, в 1974-1975гг [3, 4], интерес к данной проблеме не ослабевает. К настоящему времени распространенность составляет от 2,1/100000 до 4,6/100000, однако предполагается, что истинная распространенность MODY значительно выше и может составлять 1 на 1000 [1, 16, 17, 26].

MODY, как клинически, так и генетически, является гетерогенной группой заболеваний, в настоящее время выявлено 13 подтипов MODY. Некоторые описаны лишь в единичных случаях и их клиническая картина не изучена. Предполагается наличие и других подтипов MODY, молекулярно-генетическая природа которых пока не установлена. В нашем исследовании при анализе 180 случаев СД, клинически интерпретированных как MODY, тип СД в 27 случаях не идентифицирован. Даже среди известных подтипов MODY многие аспекты клинического течения, дифференциальной диагностики остаются противоречивыми или неизученными.

Наше исследование посвящено наиболее часто встречаемым подтипам: MODY2 и MODY3, соотношения которых в разных странах различается, а в России не изучено. Остаются не до конца изученными особенности течения MODY2 и MODY3 в детском возрасте, вопросы их клинических различий, позволяющих устанавливать очередность молекулярно-генетических исследований, возможность нетипичного течения, проблемы дифференциальной диагностики в случаях нетипичного течения СД1 (мягкая манифестация, длительная ремиссия, отягощенная наследственность по СД) и СД2 (отсутствие ожирения, выраженной ИР).

В настоящее время основными критериями, которые позволяют заподозрить MODY и направить на молекулярно-генетическое исследование, являются возраст диагностики СД 10-45 лет, высокая семейная концентрация СД в семье, отсутствие потребности в инсулине или небольшая потребность в инсулине при длительности заболевания 2-3 года, отсутствие признаков СД2 (ожирения и ИР) и

АТ, характерных для СД1 [1, 4, 10, 11]. Однако при соблюдении всех критериев при направлении на молекулярно-генетическое исследование неклассические случаи MODY будут исключены и не диагностированы. Более того, дифференциально-диагностические критерии для MODY, которые учитывают возрастные особенности детей и подростков, не разработаны.

При включении детей и подростков в наше исследование мы использовали менее строгие критерии: мягкая манифестация нарушений углеводного обмена, длительный период клинко-лабораторной ремиссии (отсутствие или низкая потребность в инсулине менее 0,4 ед/кг/сут) в течение 2-3 лет, сохранная секреция С-пептида при длительности заболевания более 2-3 лет, отсутствие АТ в анамнезе и/или семейная концентрация СД. При наличии ожирения, ИР или отсутствия отягощенной наследственности пациенты также были включены в исследование при соблюдении других критериев MODY. Использование данных критериев позволило выявить нетипичные случаи MODY: сочетание MODY2 и MODY3 с ожирением и ИР, без отягощенного семейного анамнеза по СД. Мутации в генах *GCK* или *HNF1A* были выявлены у 58,9% обследованных пациентов, клинически диагностированных как MODY, что свидетельствует об адекватности избранного нами подхода в формировании группы для выявления MODY. В Великобритании частота диагностики MODY составляет 23,3-36,2% от всех направленных на молекулярно-генетическое исследование [1], в Польше – 32,15% [20].

В нашем исследовании установлено, что MODY2 в детском и подростковом возрасте встречается в 4,1 раза чаще, чем MODY3. По данным литературы, соотношение MODY2 и MODY3 в популяциях варьирует, что определяется в первую очередь возрастом исследуемых групп, а также критериями, которые используют для отбора пациентов для молекулярно-генетического исследования. При изучении MODY среди взрослого населения отмечается преобладание MODY3 (Великобритания, Франция), среди детей - MODY2 (Италия, Польша). В случаях направления на исследование пациентов с гипергликемией натощак (Италия, Чехия, Польша) преобладает MODY2, при направлении на исследование пациентов с только установленным по критериям ВОЗ СД (Великобритания,

Норвегия, США) – MODY3 [2, 18-20]. Таким образом, преобладание в нашем исследовании MODY2 объясняется включением в исследование лиц детского возраста, у которых степень нарушения углеводного обмена соответствовала не только СД, но и гипергликемии натощак и НТГ. 21,5% случаев MODY2 и 10% MODY3 не были бы верифицированы при исключении пациентов с гипергликемией натощак и НТГ. По данным литературы, у носителей мутаций в гене *HNF1A* нарушения углеводного обмена в детском возрасте не диагностируются, так как на начальных стадиях заболевания гликемия натощак остается нормальной (у 46,2% пациентов с MODY3 гликемии натощак до 20 лет менее 5,5 ммоль/л), поэтому выявить нарушения углеводного обмена при скрининговом исследовании гликемии натощак не представляется возможным [44]. Можно предполагать, что соотношение двух подтипов MODY при обследовании лиц старше 18 лет будет другим, с более частой встречаемостью MODY3.

В нашем исследовании преобладала случайная диагностика нарушений углеводного обмена и при MODY2, и при MODY3. Только в 7,1% при MODY2 и 15,0% при MODY3 отмечались легкие осмотические клинические симптомы СД (полиурия, снижение массы тела). Мы не наблюдали кетонурии у детей с MODY2 и MODY3, что согласуется с дифференциально-диагностическими рекомендациями, предложенными А. Hattersley, в которых диабетический кетоацидоз является основанием для исключения диагноза MODY на клиническом этапе [106]. В группах пациентов с СД1 и СД2, у которых нарушения углеводного обмена изначально интерпретировались как MODY, клинические симптомы встречались достоверно чаще, чем при MODY2 и MODY3: в 50% отмечались клинические проявления при СД1 и СД2, в том числе кетонурия отмечалась в 30% при СД1 и в 20% - при СД2. В исследовании Awa et al. у детей с MODY3 клинические симптомы диабета встречались с сопоставимой с нашими данными частотой: у 20,5% пациентов была полидипсия, у 15,9% - полиурия, снижения массы тела не отмечалось ни у одного пациента [139]. Однако в литературе имеются также сообщения об острой манифестации MODY.

Например, в исследовании SEARCH, в которое были включены пациенты с уже диагностированным СД, клинические проявления при MODY отмечались чаще, чем в нашем исследовании: в 44% - снижение массы тела, в 82% - полиурия и/или полидипсия, в 23% - диабетический кетоацидоз [18]. Описано 2 случая кетоацидоза у пациентов с MODY3, которые получали инсулин и были декомпенсированы по углеводному обмену вследствие пропуска инъекций инсулина. У девочки 17 лет, с мутацией в гене *HNF1A* p.Arg272His, длительность заболевания 13 лет, уровнем HbA1c 15%, на фоне алкогольной интоксикации развился тяжелый кетоацидоз и дегидратация. У мужчины 24 лет с мутацией в гене *HNF1A* p.Ser142Phe, длительность заболевания 11 лет, на фоне острого гастрита развился диабетический кетоацидоз. По мнению этих авторов, что диабетический кетоацидоз не является поводом для исключения пациентов из молекулярно-генетического исследования [79].

В нашем исследовании у детей с MODY2 нарушения углеводного обмена были диагностированы в возрасте от 1 месяца до 15,4 лет, медиана возраста диагностики – 8 лет. В 11,8% нарушения углеводного обмена были диагностированы в возрасте до года, в том числе у 7 пациентов (8,2%) - в возрасте до 6 месяцев. Таким образом, учитывая возраст диагностики, MODY2 может входить в структуру неонатального диабета. В зарубежных исследованиях, в которые были включены лица молодого возраста, возраст диагностики нарушений углеводного обмена соответствовал нашим результатам. В Испании возраст диагностики составил $9,4 \pm 5,4$ года (80% исследуемой группы составляли дети), причем минимальный возраст диагностики составил 3 дня [5]. В Польше при исследовании этиологии гипергликемии у детей средний возраст диагностики составлял $11,2 \pm 0,7$ года [48], в США при исследовании этиологии СД у лиц в возрасте до 20 лет - $10,2 \pm 4,7$ года [18]. В то же время, в исследовании Clement et al. при обследовании 125 пациентов со средним возрастом 34 ± 19 лет возраст диагностики был выше и составил 24 ± 14 лет [49]. В исследовании Thompson, нарушения углеводного обмена были диагностированы с рождения до 43 лет [47].

У родителей пробандов в нашем исследовании отмечалась более поздняя диагностика СД, при MODY2 медиана составила 33 года, что объясняется мягким бессимптомным течением MODY2.

Таким образом, у носителей инактивирующих мутаций в гене *GCK* гипергликемия натощак определяется уже с рождения, и возраст диагностики может быть любым и определяется возрастом исследования углеводного обмена.

При MODY3 в нашем исследовании нарушения углеводного обмена были диагностированы позже, чем при MODY2 – в возрасте от 9,5 до 17,5 лет, медиана возраста диагностики составила 11,8 лет. По данным литературы, медиана возраста диагностики MODY3 составляет 18-25 лет, до 10 лет у детей с мутацией в гене *HNF1A*, как правило, нарушений углеводного обмена не выявляется [44, 63, 78]. Таким образом, в нашей группе пациентов отмечается достаточно ранняя диагностика MODY3. Отмечается также более ранняя диагностика нарушений углеводного обмена у пробандов по сравнению с их родителями – медиана диагностики составила 25 лет. В исследованиях, включавших пациентов детского возраста, возраст диагностики был сопоставим с нашими данными. США (возраст включения в исследование менее 20 лет) - $11,4 \pm 5,2$ года, в Испании - $12,7 \pm 4,6$ лет. [5], в Германии (при изучении пациентов в возрасте до 20 лет) - $14,1 \pm 5,8$ лет [139]. Во Франции при включении в исследование детей и взрослых лиц, возраст диагностики составил 21 год [78]. В Польше при изучении 56 пациентов с MODY3 из 13 семей средний возраст диагностики составил $24,5 \pm 10,9$ лет, минимальный возраст диагностики - 9 лет [140].

Ранняя диагностика СД при MODY3 в нашей группе пациентов может быть обусловлена несколькими факторами. Во-первых, особенностями формирования группы – мы включали в исследование пробандов в возрасте до 18 лет. Во-вторых, проксимальным расположением мутаций (у 94,5% мутации расположены в первых 6 экзонах, у одного пробанда мутация в 7 экзоне), аналогичное расположение мутаций в гене *HNF1A* отмечено в исследовании W.Awa et al, в котором средний возраст диагностики 14 лет [139]. Возможно также снижение возраста начала MODY под влиянием факторов окружающей среды (в том числе

низкая физическая активность, характер питания, распространенность ожирения). В нашей группе пациентов с MODY3 ожирение встречалось чаще (в 40%), чем в популяции, и, вероятно, явилось фактором, влияющим на возраст манифестации СД. Снижение возраста диагностики СД у пробандов с MODY2 и MODY3 по сравнению с родственниками 1 и 2 ст. родства может быть обусловлено повышением настороженности населения в отношении СД и активным исследованием углеводного обмена в семьях с его высокой концентрацией. Существующая в стране служба диспансеризации также способствует более раннему выявлению нарушений углеводного обмена.

Отсутствие ожирения традиционно является клиническим признаком, позволяющим проводить дифференциальную диагностику MODY и СД2 [77]. Однако увеличение частоты ожирения в популяции приводит к появлению новых случаев сочетания ожирения и моногенных форм диабета, поэтому мы не исключали пациентов с ожирением из исследования. Данная стратегия отбора пациентов для направления на молекулярно-генетическое исследование позволила выявить, что у детей с MODY2 ожирение встречается в 5,9%, что сопоставимо с популяционной для РФ частотой (5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% детей – в городской) [141], а среди детей с MODY3 ожирение встречалось чаще, чем в популяции - в 40%. Таким образом, нами показано, что наличие ожирения у пациента не позволяет исключить MODY. Более того, в нашем исследовании частота ожирения у детей с MODY3 и с СД2 была сопоставима (40% против 60%), что демонстрирует необходимость в проведении дифференциальной диагностики между MODY с ожирением и СД2. Возраст диагностики нарушений углеводного обмена у пациентов при MODY3 с ожирением были ниже (медиана 10,4 года), чем у пациентов с MODY3 без ожирения (медиана 13,2 года). При корреляционном анализе выявлена отрицательная взаимосвязь между SDS ИМТ и возрастом диагностики ($r=-0,555$, $p=0,021$). Полученные данные позволяют предполагать, что ожирение является фактором риска более раннего дебюта нарушений углеводного обмена. С другой

стороны, наличие ожирения могло явиться причиной исследования углеводного обмена и, как следствие, более раннего выявления его нарушений.

Ожирение и ассоциированная с ожирением ИР, обсуждаются в качестве фактора более ранней диагностики всех типов СД, в том числе и MODY [80, 108]. В исследованиях, посвященных изучению клинического течения MODY3 у лиц детского и молодого возраста, также отмечалась тенденция к избыточной массе тела. Например, в исследовании, проведенном в Австрии и Германии, у пациентов в возрасте до 20 лет с MODY3 констатируется тенденция к избытку массы тела - средний уровень SDS ИМТ $0,8 \pm 1,1$. В исследовании Bellane-Chantelot et al. избыточная масса тела отмечалась у 28% пациентов с MODY3 [78]. В работе A.Doria et al., среди пациентов с MODY3, средний возраст 21 год, частота ожирения составила 17,8%, однако высокая частота ожирения в данном исследовании обусловлена изучением MODY3 среди пациентов с изначально диагностированным СД2. Авторы предполагают, что нарушения углеводного обмена при MODY в сочетании с ожирением дебютируют раньше и имеют более тяжелое клиническое течение [109].

В нашем исследовании степень нарушения углеводного обмена при диагностике была менее выражена при MODY2: уровень гликемии находился в диапазоне 5,7-13,5 ммоль/л, уровень HbA1c – 6,3-7,4%, при MODY3 максимальный уровень гликемии достигал 19,0 ммоль/л, максимальный уровень HbA1c – 8,3%. При выявлении более высоких показателей гликемии и HbA1c, более вероятно наличие у пациентов других форм диабета (СД1, СД2).

При динамическом обследовании при MODY2 была более характерна гипергликемия натощак (медиана уровня гликемии натощак - 6,6 ммоль/л): у 47,3% - нарушение гликемии, у 33,3% - диабетический уровень. При проведении ПГТТ медиана гликемии составила 9,4 ммоль/л, причем чаще степень нарушения углеводного обмена соответствовала НТГ (64,5%), диабетический уровень гликемии отмечался у 22,6%. Медиана уровня HbA1c составила 6,5% (от 5,5% до 7,4%). Диагностический уровень HbA1c ($>6,5\%$) определялся у 52,4%. При оценке совокупности показателей углеводного обмена (уровень гликемии натощак и на

120 мин. в ходе ПГТТ, уровень HbA1c) в 78,5% был диагностирован СД, в соответствии с критериями ISPAD 2014 [111].

В исследовании A.Steele, получены сопоставимые с нашими результатами данные: при MODY2 у пациентов в возрасте 18-40 лет средний уровень HbA1c составил 6,6% (n=54), уровень гликемии натощак – 6,9 ммоль/л. У 49% (41 из 89) пациентов, у которых отмечался диабетический уровень HbA1c. У 19% пациентов с MODY2 гликемия натощак и уровень HbA1c не соответствовали диагностическим критериям СД и находился в диапазоне от 5,7% до 7,3% [43]. В исследовании Stride et al (n=245) уровень гликемии натощак ниже диагностического для СД значения определялся только у 2% пациентов. Через 2 часа после нагрузки глюкозой уровень гликемии составлял $8,9 \pm 2,3$ ммоль/л [44]. По мнению A.Steele и A.Stride, оценка углеводного обмена играет важную роль для дифференциальной диагностики MODY2 от других подтипов MODY и для отбора пациентов для молекулярно-генетического исследования гена *GCK* [43, 44]. По нашему мнению, у пациентов с фенотипом MODY и гипергликемией натощак, НТГ и уровнем HbA1c от 5,5% до 7,4% в первую очередь следует заподозрить MODY2 и направить на исследование гена *GCK*.

При анализе взаимосвязи между длительностью заболевания и показателями углеводного обмена при MODY2 установлено, что в детском возрасте длительность заболевания слабо влияет на показатели углеводного обмена. Выявлено лишь увеличение уровня гликемии натощак с увеличением возраста обследования пациентов ($r=0,287$, $p=0,002$), которое не сопровождалось повышением уровня HbA1c. В исследовании E.Pearson показано, что гипергликемия натощак (5,5-9,2 ммоль/л) в течение всей жизни медленно нарастает с возрастом пациентов с MODY2 (n=45) [51]. При изучении MODY2 среди взрослых лиц отмечается прогрессирование уровня HbA1c по мере увеличения возраста (0,2 ммоль/моль в год), которое, однако, оказалось сопоставимо ($p=0,06$) с прогрессированием уровня HbA1c в группе контроля (здоровые члены семей) [43]. Увеличения уровня гликемии на 120 мин. по мере

увеличения возраста при MODY2 не обнаружено ни в наших исследованиях, ни в работе A.Stride [44].

При MODY3 в нашем исследовании у детей чаще (58,8%) определялся нормальный уровень гликемии натощак (медиана гликемии - 5,0 ммоль/л). Стимулированный уровень гликемии достигал диабетических значений (медиана – 13,2 ммоль/л) у большинства пациентов (88,2%). Пациенты (8 и 9,5 лет), у которых уровень гликемии в ходе нагрузки не достигал диабетических значений, были моложе, чем остальные пациенты с MODY3 (10-17 лет). Медиана уровня HbA1c составила 6,5%, однако отмечалась широкая вариабельность данного показателя – от 5,6 до 11,6%. В нашем исследовании при MODY3 у детей и подростков не отмечалось прогрессирования нарушений углеводного обмена (увеличения гликемии натощак и в ходе нагрузки глюкозой, уровня HbA1c) при увеличении длительности заболевания и по мере увеличения возраста обследованных. Однако в исследованиях, включавших не только детей, но и взрослых пациентов, выявлено выраженное прогрессирование уровня гликемии натощак ($r=0,34$, $p=0,01$), а также на 120 минуте в ходе ПГТТ по мере увеличения возраста обследования ($r=0,32$, $p=0,01$) [44].

В исследовании Pearson et al при MODY3 отмечалась вариабельность гликемии натощак (4,1-18,5 ммоль/л), по мере увеличения возраста гипергликемия прогрессировала на 0,06 ммоль/л в год ($r=0,426$, $p=0,002$) [51]. В исследовании Stride et al ($n=117$), возраст обследования от 2 до 76 лет) в дебюте MODY3 отмечалась нормогликемия натощак с подъемом гликемии при проведении ПГТТ. Гликемии натощак ниже диагностического для СД значения определялась у 65% пациентов с MODY3, диабетический уровень – у 22,2%, что сопоставимо с нашими данными. При проведении ПГТТ отмечался подъем уровня гликемии на 4,5 ммоль/л и более, средний уровень гликемии составлял $11,2 \pm 5,2$ ммоль/л. Диабетический уровень гликемии в ходе ПГТТ определялся у 43,6%, НТГ – у 24,8%, нормальный уровень гликемии – у 31,6% [44]. Более низкая частота диабетического уровня гликемии на 120 мин. в ходе ПГТТ в данном исследовании по сравнению с нашими данными могла быть обусловлена

включением в исследование не только пробандов, но и родственников - носителей мутаций в гене *HNFIА*.

При проведении сравнительного анализа групп пациентов MODY2, MODY3 и СД1, СД2, которые изначально клинически интерпретировались как MODY, выявлено, что наименьший уровень HbA1c был при MODY2, более того, он находился в узком диапазоне – от 5,5% до 7,4%, в то время как при других формах СД отмечается большая вариабельность данного показателя - от 5,6 до 11,6%. Наибольшую дифференциально-диагностическую значимость имеет тип гликемической кривой при MODY2, для которой характерны гипергликемия натощак и НТГ в ходе ПГТТ, в то время как для MODY3, СД1 и СД2 в ходе ПГТТ характерен диабетический уровень гликемии.

Глюкозурия при MODY3 обусловлена патогенетическим механизмом и является специфичной для данного подтипа MODY [83], но глюкозурия часто встречается и при СД1, и при СД2, поэтому не может считаться дифференциально-диагностическим критерием между данными типами СД. В нашем исследовании глюкозурия не встречалась у пациентов с MODY2, в то время как при MODY3 была зафиксирована у 60% пациентов. Таким образом, при выявлении глюкозурии у пациентов с фенотипом MODY следует предполагать в первую очередь MODY3.

Сохранная секреция ИРИ и С-пептида по мере увеличения длительности СД рассматривается в качестве предиктора MODY, что основано на отсутствие эндогенной секреции ИРИ и С-пептида при СД1 вне периода клинико-лабораторной ремиссии, т.е. при длительности СД более 3 лет [105]. Лишь в 1-5% при длительности СД1 более 3 лет определяется С-пептид (>200 нмоль/л) при гликемии более 8 ммоль/л [106]. В исследовании Besser, лишь у 3 из 69 пациентов (4%) с СД1 через 5 лет после диагностики заболевания отмечался определяемый уровень С-пептида (у двух пациентов определялись АТ). В нашем исследовании в группе пациентов, идентифицированных как СД1, сохранная секреция С-пептида определялась лишь у 2 пациентов (5%) через 3-4 года от диагностики СД, оба имели высокий титр АТ к тирозинфосфатазе [105]. Нами не найдены данные

литературы о возможности использования определения С-пептида и инсулина для дифференциальной диагностики MODY2 и MODY3 и других типов СД при длительности заболевания менее 3 лет, а также о возрастных особенностях функции β -клеток при MODY2 и MODY3.

В нашем исследовании при MODY2 и MODY3 уровень ИРИ натощак находился в пределах референсных значений (2,3-26,4 мкЕд/мл) и составлял 6,2 мкЕд/мл при MODY2 и 6,3 мкЕд/мл при MODY3. Снижения базальной и стимулированной секреции ИРИ и С-пептида при MODY2 и MODY3 в детском возрасте не отмечается. При изучении секреции ИРИ в зависимости от возраста выявлено, что при MODY2 наименьший базальный и стимулированный уровень ИРИ определяется в группе пациентов 0-6 лет, наиболее высокий его уровень – у пациентов в возрасте 13-18 лет. Увеличение уровня базального ИРИ по мере увеличения возраста пациентов также подтверждено при проведении корреляционного анализа ($r=0,369$, $p=0,001$). При MODY3 у детей пубертатного возраста (13-18 лет) базальный и стимулированный уровни ИРИ оказался ниже, чем у допубертатных детей (7-12 лет).

В исследовании S. Arslanian в ходе эугликемического и гипергликемического клэмп-теста, проведенного у 156 детей (131 здоровых ребенка, 25 девочек с синдромом поликистозных яичников), выявлено, что у детей с нормальной массой тела и без нарушений углеводного обмена наблюдается пубертатное увеличение секреции ИРИ и снижение чувствительности к инсулину [130]. Таким образом, увеличение секреции ИРИ у детей с MODY2 отражает тенденцию к пубертатной гиперинсулинемии у здоровых детей. Отсутствие пубертатного увеличения секреции ИРИ у детей с MODY3, которое отмечается у детей без нарушений углеводного обмена и детей с MODY2, косвенно может свидетельствовать о более выраженном секреторном дефекте функции β -клеток поджелудочной железы.

При сравнительном анализе групп пациентов MODY2, MODY3, СД1 и СД2 установлено, что базальный уровень ИРИ не позволял дифференцировать MODY и СД1, однако у пациентов с СД2 базальный уровень ИРИ был достоверно выше.

Стимулированная секреция инсулина на 60 минуте была минимальной при СД1 и максимальной при СД2, при MODY2 и при MODY3 занимала промежуточное значение. Для СД2 был характерен отсроченный подъем секреция ИРИ и С-пептида на 120 минуте, в то время как при других типах СД максимальный подъем отмечался на 60 минуте.

Определение С-пептида натощак и при нагрузке для дифференциальной диагностики MODY и СД1 имеет практическое значение в тех случаях, когда определение уровня эндогенного инсулина невозможно в связи с проводимой терапией инсулином. Различия базального уровня С-пептида небольшие, стимулированный уровень был ниже у пациентов с СД1 (медиана 2,7 нг/мл), чем при MODY2 (медиана 5,6 нг/мл) и MODY3 (медиана 4,3 нг/мл).

В нашем исследовании определение секреции ИРИ и С-пептида не позволяло провести дифференциальный диагноз, так как значения данных показателей различались незначительно, что может объясняться включением в исследование пациентов с атипичным течением СД1 и СД2, которые были изначально интерпретированы как MODY вследствие длительной ремиссии СД, бессимптомной диагностики или высокой концентрации СД в семье. При типичном течении СД1 и СД2 уровень С-пептида отличается от его уровня при MODY2 и MODY3 и полезен для проведения дифференциальной диагностики. При классическом течении СД1 у детей при длительности заболевания до года базальный уровень С-пептида составляет 0,3 нг/мл [0,2; 0,8] [142]. При классическом течении СД2, в исследовании Ереминой И.А. при длительности заболевания 1 год, отмечалась более высокая, по сравнению с MODY2 и MODY3, секреция ИРИ (базальный уровень – 21,8 мкЕд/мл [10; 36,4], на 60 мин. – 59,35 мкЕд/мл [35,4; 110,5], на 120 мин. – 78,8 мкЕд/мл [43,6; 113]) и С-пептида (базальный уровень - 3,2 нг/мл [1,9; 4,2], на 60 мин. - 7,8 нг/мл [5,3; 10,6], на 120 мин. – 9,9 нг/мл [6,0; 13,1] [143]. Таким образом, исследование секреции ИРИ и С-пептида позволяет дифференцировать MODY2, MODY3 и типичные случаи СД1, СД2.

Первоначально считалось, что ИР для MODY не характерна, однако в нашем исследовании была выявлена в 15,3% при MODY2 и в 15% - при MODY3 при расчете индексов ИР. Установлено, что при MODY2 уровень IR-HOMA увеличивался по мере увеличения ИМТ ($r=0,451$, $p<0,001$), и при увеличении возраста обследования ($r=0,467$, $p<0,001$). При MODY3 также выявленная IR-HOMA увеличивалась по мере увеличения ИМТ ($r=0,568$, $p=0,03$), однако не выявлено зависимости между IR-HOMA и возрастом пациентов при обследовании. В исследовании, посвященном изучению ИР у здоровых детей в Италии, в которое были включены 142 ребенка в возрасте 2,7-19 лет (средний возраст $10,6\pm 3,8$ лет), установлено, что наиболее выраженная ИР наблюдается у пубертатных детей (стадией полового развития по Таннеру 4-5). В данном исследовании средний уровень HOMA-IR у детей со стадией полового развития по Таннеру 1 составил $1,26\pm 0,61$, со стадией полового развития по Таннеру 2-3 – $1,58\pm 1,09$, со стадией полового развития по Таннеру 4-5 – $1,99\pm 1,08$ [144].

Таким образом, можно предполагать, что при MODY2 в генезе ИР у детей участвуют, по меньшей мере, 2 фактора: пубертатное снижение чувствительности к инсулину и избыток массы тела или ожирение. У детей с MODY3 основной вклад в развитие ИР вносит ожирение, отсутствие пубертатной ИР при MODY3 косвенно свидетельствует о более выраженном дефекте β -клеток.

Предполагается, что при MODY2 дополнительными факторами в развитии ИР являются особенности глюконеогенеза в печени и секреции глюкагона. В небольшом исследовании Е. Guenat в ходе эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста показано, что в ответ на гипогликемию концентрация глюкагона у пациентов с MODY2 ($n=7$) в возрасте 26-62 года выше, чем в группе контроля (здоровые люди) ($n=13$). Пороговая концентрация глюкозы в крови, при которой секретируется глюкагон, был на 22% выше, чем у здоровых лиц. Также отмечалась продукция глюкозы печенью при более высоких показателях гликемии при MODY2 по сравнению со здоровым контролем. Эти данные позволяют предполагать, что при MODY2 отмечается ранний контррегуляторный ответ на гипогликемию путем повышения секреции

глюкагона, активации глюконеогенеза в печени. По мнению автора, это объясняется сниженной активностью глюкокиназы в чувствительных к глюкозе клетках центральной нервной системы [55]. У пациентов с MODY3 ранний контррегуляторный ответ на гипогликемию отсутствует [145].

Золотым стандартом определения ИР является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, который был проведен у 8 пациентов с MODY2. Преимуществом определения ИР путем проведения эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста является возможность выявления не только крайних значений чувствительности периферических тканей к инсулину, но и умеренное снижение скорости утилизации глюкозы тканями [146], а также возможность определения ИР у лиц, получающих инсулин, у которых расчет индексов ИР невозможен. Ограничивающим фактором для использования данного метода у детей является отсутствие нормативных значений для М-индекса для данной возрастной группы, что вызывает трудности в интерпретации результатов данного исследования. Мы использовали нормативы, которые используются у взрослых пациентов. У всех пациентов, у которых при расчете IR-НОМА была выявлена ИР, она была подтверждена в ходе клэмп-теста (n=7). Более того, у одного пациента, у которого определялся нормальный уровень IR-НОМА, М-индекс соответствовал слабо выраженной ИР.

В исследовании К. Clement при MODY2 также выявлено снижение чувствительности к инсулину в возрастной группе 13-18 лет по сравнению с допубертатными детьми и лицами старше 18 лет. Авторы объясняют сниженную чувствительность к инсулину пубертатной ИР. В данном исследовании при проведении эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста выявлена взаимосвязь со степенью нарушения углеводного обмена и чувствительностью к инсулину при MODY2: наиболее высокая чувствительность к инсулину отмечалась у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе, самая низкая – у пациентов с СД. Авторы предполагают, что снижение чувствительности к инсулину, с одной стороны, приводит к нарушениям углеводного обмена, с

другой стороны, снижение чувствительности к инсулину может быть вторичной вследствие гипергликемии [49].

При анализе клинических характеристик MODY2 в зависимости от локализации и типа мутации мы не выявили корреляции фенотип-генотип у пациентов с MODY2. Это соответствует данным литературы, согласно которым тяжесть мутации в гене глюкокиназы не влияет на течение MODY2 [44]. Большинство мутаций встречались каждая в одной семье, что также показано и в иностранных исследованиях [38].

При анализе клинических характеристик MODY3 в зависимости от локализации и типа мутации мы также, как и при MODY2, не выявили взаимосвязи. Однако в 94,7% мутации расположены в первых 6 экзонах, у одного пробанда мутация располагалась в 7 экзоне. Не было выявлено мутаций в 8-10 экзонах. Проксимальное расположение мутаций может объяснить ранний возраст манифестации диабета у пробандов. В исследовании, проведенном в Австрии и Германии, у пациентов с MODY3 в возрасте до 20 лет 90,9% мутаций расположены в 1-7 экзонах [139]. При анализе 564 случаев MODY установлено, что в 85% при MODY3 мутации локализованы с 1 по 6 экзонах. Возраст диагностики нарушений углеводного обмена был ассоциирован с локализацией миссенс-мутаций: отмечался более ранний дебют СД в экзонах, кодирующих все три изомера (А, В, С). При миссенс-мутациях наиболее ранний возраст диагностики отмечался, если мутация была расположена в 1-6 экзонах, средний возраст диагностики составлял 18 лет, при расположении мутации в 7 экзоне средний возраст диагностики – 19 лет, в 8-10 экзонах – 25,5 лет. При нонсенс-мутациях медиана возраста диагностики составила 20 лет и не зависела от локализации [63].

В нашем исследовании наиболее частая мутаций в гене *HNF1A* являлась p.P291fs, которая была выявлена у 5 пробандов. В Норвегии мутация p.P291fs также является более частой и была выявлена в 9 семьях из 37 [147]. Всего в мире по данным S.Ellard, данная мутация выявлена в 65 семьях с MODY3 [72].

Специфические для СД1 АТ не участвуют в патогенезе нарушений углеводного обмена при MODY. Отсутствие АТ при СД является одним из критериев направления на молекулярно-генетическое исследование генов, обуславливающих развитие MODY. В нашем исследовании положительный титр одного из вида АТ был выявлен у 6 пациентов с MODY2 и MODY3: в 5,8% (n=3) – АТ к IA2, в 1,2% (n=1) – АТ к GADa, в 1,7% (n=2) – АТ к IAA. Титр всех АТ незначительно превышал нормальный уровень. При проведении сравнительного анализа MODY и СД1 с полной или частичной клинико-лабораторной ремиссией, установлено, что дифференциально-диагностической значимостью обладали АТ к IA2 и GADa, которые достоверно чаще и в высоком диагностическом титре выявлялись у пациентов с СД1. АТ к ICA и IAA имеют меньшее дифференциально-диагностическое значение, так как они более редко выявлялись у пациентов с СД1.

В исследовании, проведенном в Австрии и Германии, у 17% пациентов с MODY был выявлен положительный титр АТ против 4% у здоровых детей [17]. В Польском исследовании положительный титр АТ GADa или IA2 выявлен в 25% (у 7 из 28). Авторы предполагают, что появление АТ вторично и обусловлено деструкцией β -клеток, однако их появление не сопровождалось ухудшением функции β -клеток [104]. В популяционном исследовании, проведенном в Норвегии, у 3 детей с MODY выявлен положительный титр АТ [19].

В нашем исследовании HLA-генотипы высокого риска не были ассоциированы с MODY и встречались достоверно реже, чем при СД1: в 1,5% против 35,2%. В исследовании A.Møller, проведенном в Дании, среди пациентов, клинически интерпретированных как СД1 были отобраны 39 пациентов, имевших СД у родственников 1 ст. родства, и не имевших предрасполагающих к развитию СД1 гаплотипов. Данным пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование гена *HNF1A*, у 4 пациентов (10,3%) верифицирован MODY3 [148].

Отягощенная наследственность по СД в трех поколениях является ключевым признаком MODY. Учитывая асимтоматическое течение диабета у родственников, нарушения углеводного обмена могут быть не диагностированы,

поэтомуотягощенная наследственность по аутосомно-доминантному типу может не прослеживаться. Кроме того, в случаях спонтанных мутаций при MODY2 и MODY3 наследственный анамнез не будет отягощен.

В нашем исследовании при сборе семейного анамнеза у 26,6% пациентов при MODY2 и у 10,6% при MODY3 не получено данных о нарушениях углеводного обмена у родственников 1 ст.родства. При активном обследовании нарушения углеводного обмена были выявлены у 10,1% родителей при MODY2 и у 5,3% - при MODY3.

Течение СД у родителей пробандов с MODY2 было более мягким, чем при MODY3: лишь в 24,1% родителей пациентов с MODY2 получали сахароснижающую терапию, в том числе в 3,8% - инсулин, в то время как при MODY3 89,4% родителей пробандов получали сахароснижающую терапию, в том числе в 52,6% - инсулин. Частота нарушений углеводного обмена у родственников 2 ст.родства при MODY2 (58,2%) и MODY3 (78,9%) не отличалась от групп пациентов с СД1 (55%) и СД2 (60%). Таким образом, наличие СД только у родственников 2 ст.родства не является основанием для направления на исследование генов *GCK* и *HNF1A*. Наследственный анамнез в трех поколениях был отягощен - в 53,2% при MODY2 и в 73,7% - при MODY3. С другой стороны, наличие высокой концентрации диабета в семье не всегда является признаком MODY, а может встречаться при других типах СД - отягощенная наследственность по СД отмечается у пациентов с СД1 в 2-4% [149]. В нашем исследовании отягощенная наследственность в трех поколениях прослеживалась при СД1 и СД2 – в 20% и 40%, соответственно. Причиной высокой частоты отягощенной наследственности при СД1 и СД2 в нашем исследовании объясняется особенностью формирования выборки СД1 или СД2, так как высокая концентрация СД в семье являлась критерием включения.

В Германии наследственный анамнез по СД отягощен при MODY3 у 93,2% пациентов [139], в США при MODY2, MODY3 и MODY1 – лишь в 50% [18]. В Великобритании проведено молекулярно-генетическое исследование 18 пробандам с СД1, которые были отобраны, основываясь только на наличие

отягощенной наследственности по СД в трех поколениях. Мутация в гене *HNF1A* выявлена у одного пробанда. При этом титр специфических АТ у него был отрицательным, оба HLA-гаплотипа - протективные [150].

Таким образом, отягощенная наследственность в трех поколениях не всегда позволяет проводить дифференциальную диагностику СД1 и MODY3. В то же время, в случаях направления на молекулярно-генетическое исследование пациентов только с отягощенным по СД семейным анамнезом будут исключены из отбора те пациенты, у которых имеются *de novo* мутации в генах, ответственных за развитие моногенного диабета. В исследовании, проведенном в двух национальных центрах Словакии и Чехии, проведено молекулярно-генетическое исследование генов *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A* у 150 пробандов с СД без АТ, выраженного ожирения и без отягощенной наследственности. Дополнительными критериями отбора для MODY3 являлись определяемый уровень С-пептида через 3 года после дебюта и начало диабета в молодом возрасте (до 25 лет). В изучаемой когорте диагноз MODY был подтвержден в 39% (58 пробандов), из них MODY3 - в 8,6% (13 пробандов), в том числе в 1 случае имелось бессимптомное носительство мутации у родителей, 4 случая – мутации *de novo*, в 8 генетический материал родителей был не доступен [99]. В исследовании, проведенном в Италии у 3 детей из 9 (33,3%) с хронической гипергликемией и отсутствующим семейным анамнезом был верифицирован MODY2, у родителей мутаций не выявлено [54]. Таким образом, значение спонтанных мутаций при MODY, очевидно, недооценено.

В рекомендациях по направлению пациентов на молекулярно-генетическое исследование идет речь о сохранной секреции С-пептида и отсутствии необходимости в терапии инсулином вне периода клинко-лабораторной ремиссии, т.е. при длительности 3 года и более. Однако для определения тактики лечения важно установить тип диабета как можно раньше, хотя проведение молекулярно-генетического исследования в более ранние сроки увеличивает долю отрицательного результата. В нашем исследовании длительность СД у пациентов с СД1, которых мы направили на исследование генов *GCK* и *HNF1A*, была

меньше, чем при верифицированных MODY2, MODY3 (медиана - 1,1 года), что обусловлено длительной ремиссией и поздним поступлением результатов анализов АТ. В соответствии с полученными нами данными, при длительности заболевания менее 2-3 лет необходимо проводить комплексный анализ всех клинических характеристик у пациентов (характер диагностики СД, семейный анамнез, характер нарушения углеводного обмена, секрецию инсулина и С-пептида, наличие специфических АТ, развитие потребности в инсулине) для решения вопроса о проведении молекулярно-генетического исследования.

В нашем исследовании при диагностике в 5,9% (n=5) при MODY2 и в 30% (n=6) при MODY3 тип диабета был интерпретирован как СД1 и назначен инсулин, в 5,9% (n=5) при MODY2 и в 5% (n=1) при MODY3 – как СД2 и назначен метформин. На момент молекулярно-генетической верификации инсулин получали 10,9% (n=9) пациентов с MODY2 и 35,0% (n=7) пациентов с MODY3, метформин – 5,9% (n=5) при MODY2 и 5,0% (n=1) при MODY3.

По данным совместного исследования Австрии и Германии 86 из 114 пациентов с MODY3 (возраст менее 18 лет) получали медикаментозную сахароснижающую терапию: 30% (n=34) - инсулин, 27% (n=30) - препараты СМ, из них 16,3% (n=14) - в комбинации с инсулином, 19% (n=22) - меглитинид, из них 10,7% (n=9) - в комбинации с инсулином. Интересно, что наиболее высокий уровень HbA1c отмечался у пациентов, получающих инсулин – 7,5% против 7,2% у пациентов, получающих препараты СМ и 6,9% у пациентов, получающих меглитинид (K. Raile) В исследовании E.Schober при MODY2 8% детей получали инсулин, при MODY3 – 45% [17]. В исследовании SEARCH в 27% при MODY2 и в 58% при MODY3 пациенты получали инсулин до молекулярно-генетической верификации диагноза [18].

В нашем исследовании при сравнении уровня HbA1c на фоне сахароснижающей терапии (медиана 6,7%) и без нее (медиана 6,5%) у 11 детей, выявлено, что назначение сахароснижающей терапии не приводило улучшению показателей углеводного обмена. В исследовании A.Stride 21% пациентов с MODY2 до верификации данного диагноза получали таблетированную

сахароснижающую терапию или инсулин, при отмене сахароснижающей терапии, ухудшения компенсации углеводного обмена не отмечалось. Средний уровень HbA1c составил 6,5% на фоне сахароснижающей терапии и 6,4% без терапии [59].

Предполагается, что отсутствие эффективности от терапии тесно связано особенностями углеводного обмена при MODY2, который противодействует сахароснижающему эффекту от лечения (сниженный синтез гликогена в печени, повышенный глюконеогенез после еды, а также ранний контррегуляторный ответ на гипогликемию), поэтому по нашим данным и данным зарубежных исследований у пациентов, получающих сахароснижающую терапию, в случаях, когда диагностирован MODY2, терапия должна быть прекращена [55-57, 59]. Препаратами выбора при MODY3 являются препараты СМ. В дебюте MODY3 возможна компенсация углеводного обмена на фоне диеты, при повышении уровня HbA1c более 6,5% рекомендуется назначение препаратов СМ, начиная с небольшой дозы, при необходимости с дальнейшим увеличением. При MODY3 в нашем исследовании в 5 случаях проанализированы динамика уровня HbA1c после назначения препаратов СМ, во всех случаях наблюдалось снижение HbA1c, лишь у одной пациентки не удалось добиться целевых значений HbA1c, что обусловлено страхом гипогликемий, возникавших при нарушении режима питания.

В настоящее время в педиатрической практике остается открытым вопрос о рекомендации пациентам препаратов СМ, в связи с тем, что возраст до 18 лет является противопоказанием для их назначения. Однако согласно рекомендациям ISPAD, после молекулярно-генетического подтверждения MODY3 пациентов следует переводить с терапии инсулином на препараты СМ. Первоначально следует использовать невысокую дозу препарата (1/4 от обычной дозы) [106]. В нашем исследовании пациентам назначался глибенкламид (1,5-10,5 мг/сутки), гликлазид (15-60 мг/сутки), глимепирид (1-2 мг).

Таким образом, полученные нами и зарубежными исследователями данные демонстрируют важность своевременной диагностики MODY для проведения эффективной терапии и повышения качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании впервые в России проведено изучение большой группы пациентов с MODY2 и MODY3. Подробно изучены особенности углеводного обмена, секреции инсулина и С-пептида при данных подтипах MODY. Представлен спектр мутаций в генах *GCK* и *HNF1A*, а также проведено изучение взаимосвязи клинического течения и локализации и типа мутаций. Изучены особенности функции β -клеток в зависимости от длительности заболевания и возраста. Показано, что наличие ожирения и инсулинорезистентности не исключают возможности MODY2 и MODY3, проанализировано влияние данных факторов на клиническое течение MODY. Изучены генетические и иммунологические маркеры сахарного диабета 1 типа при MODY2 и MODY3. Выделены дифференциально-диагностические критерии, позволяющие определять очередность исследования генов *GCK* и *HNF1A*, а также дифференциально-диагностические критерии между MODY2 и MODY3 с СД1 и СД2. Проанализирована терапевтическая тактика пациентов с MODY2 и MODY3. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики и терапевтической тактики MODY2 и MODY3.

ВЫВОДЫ

1. Среди детей с нарушениями углеводного обмена, мягким течением без инсулинопотребности или с потребностью менее 0,4 ед/кг/сутки в течение более 2 лет и с сохранной функцией β -клеток и/или с отягощенной наследственностью по нарушениям углеводного обмена в трех поколениях, MODY2 и MODY3 выявлен в 54,2%, при этом MODY2 - в 4,2 раза чаще, чем MODY3.
2. В гене *GCK* (MODY2) выявлено 60 разных мутаций, в том числе 28 ранее не описанных, частых мутаций не выявлено. В гене *HNF1A* (MODY3) выявлено 14 разных мутаций, в том числе 5 ранее не описанных, выявлена наиболее частая мутация p.P291fs (26,3%).
3. Нарушения углеводного обмена у пробандов с MODY2 диагностированы раньше по сравнению с MODY3, в том числе в 11,8% в возрасте до года: медиана возраста диагностики MODY2 – 8,0 лет, MODY3 - 11,8 лет.
4. Для MODY2 характерны нарушение гликемии натощак (47,3%) и диабетический уровень гликемии (33,3%), при MODY3 - чаще нормогликемия натощак (58,8%). В ходе нагрузки для MODY2 более характерно нарушение толерантности к глюкозе (64,5%), для MODY3 – диабетический уровень гликемии (88,2%).
5. Секреция инсулина и С-пептида у детей с MODY2 и MODY3 занимала промежуточное значение между СД1 и СД2. При этом не отмечалось прогрессирования дисфункции β -клеток с увеличением длительности заболевания. У детей с MODY2 выявлена пубертатная гиперинсулинемия, которая отсутствовала при MODY3.
6. Ожирение наблюдалось у 5,9% пациентов с MODY2 и 40% пациентов с MODY3, инсулинорезистентность выявлена у 15% пациентов с MODY2 и MODY3. У детей с MODY2 в развитие инсулинорезистентности вносят вклад пубертатное снижение чувствительности к инсулину и избыток массы тела или ожирение, при MODY3 основной вклад вносит ожирение. При MODY3

ожирение является фактором риска более раннего дебюта нарушений углеводного обмена.

7. Частота выявления АТ при MODY2 и MODY3 составила 5,8% против 91% у больных СД1, при этом они определялись в низком титре. HLA-генотипы высокого риска развития СД1 не ассоциированы с MODY2 и MODY3 и встречались лишь в 1,6% против 35,2% при СД1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Критериями для проведения молекулярно-генетического исследования на MODY являются:

- Бессимптомная диагностика нарушений углеводного обмена;
- Отсутствие специфических панкреатических АТ (IA2, ICA и GADA) в высоком титре;
- Отсутствие или низкая потребность в инсулине - менее 0,4 ед/кг/сут;
- Сохранная секреция инсулина с учетом возрастных особенностей;
- Наличие нарушений углеводного обмена у родственников 1 ст.родства.

2. Наличие ожирения и умеренной инсулинорезистентности не исключает диагноз MODY2 и MODY3 при соблюдении других критериев MODY.

3. При гипергликемии натощак 5,5-7,5 ммоль/л, НТГ в ходе ПГТТ, уровне HbA1c менее 7,0%, при наличии гипергликемии натощак в первую очередь рекомендуется исследование гена *GCK*. При уровне HbA1c 7,0% и выше, диабетическом уровне гликемии в ходе ПГТТ, наличии глюкозурии рекомендуется начинать исследовать с гена *HNF1A*.

4. При выявлении мутации в гене *GCK* терапия сахароснижающими препаратами как пероральными, так и инсулином не показана.

5. При выявлении мутации в гене *HNF1A* при повышении уровня HbA1c более 6,5% рекомендуется назначение препаратов СМ. У пациентов с MODY3, получающих инсулин, перевод на препараты СМ возможен независимо от дозы инсулина и длительности его получения.

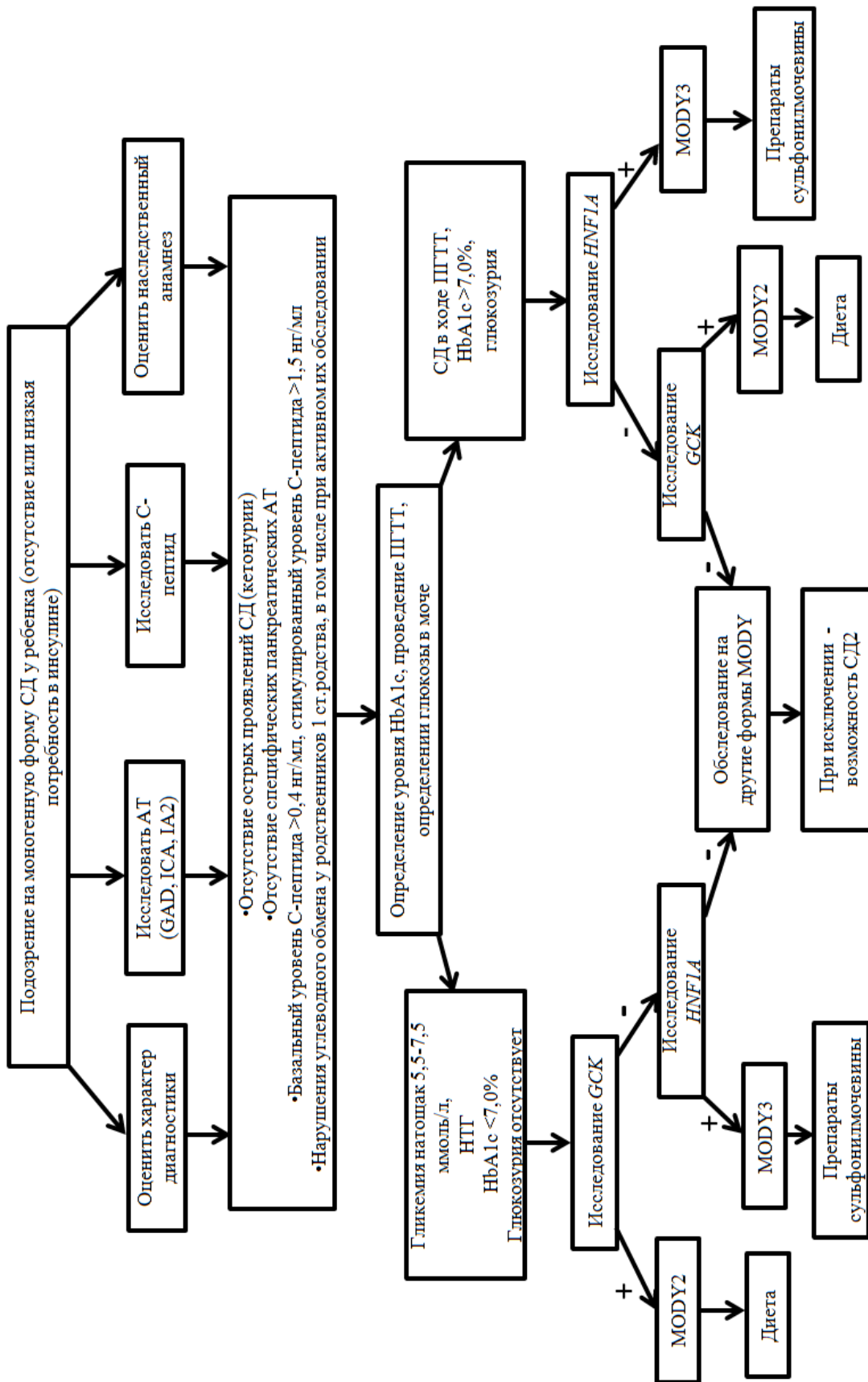


Рисунок 4.1. Алгоритм дифференциальной диагностики и терапевтической тактики MODY2 и

MODY3

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

GADA – аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе

GCK – ген глюкокиназы

HbA1c – гликированный гемоглобин

HLA (Human Leucocyte Antigen) – главный комплекс гистосовместимости (человеческий лейкоцитарный антиген)

HNF1A – ген ядерного фактора гепатоцитов 1A

IA-2 – аутоантитела к тирозинфосфатазе

IAA – аутоантитела к инсулину

ICA – аутоантитела к β -клеткам

MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young – сахарный диабет взрослого типа у молодых

SDS — standard deviation score – стандартное отклонение

АТ – специфические панкреатические аутоантитела

АТФ - аденозинтрифосфат

ДНК - дезоксирибонуклеиновая

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

НТГ - нарушение толерантности к глюкозе

ОХ – общий холестерин

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПССП – пероральный сахароснижающий препарат

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СМ - препарат сульфонилмочевины

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

ТГ – триглицериды

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shields B. M. et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? //Diabetologia. – 2010. – VOL. 53. – №. 12. – P. 2504-2508.
2. Mozzillo E. et al. Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: Impact of access to genetic testing //Diabetes research and clinical practice. – 2015. – VOL. 107. – №. 3. – P. e15-e18.
3. Tattersall R. B. Mild familial diabetes with dominant inheritance //QJM. – 1974. – VOL. 43. – №. 2. – P. 339-357.
4. Tattersall R. B., Fajans S. S. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people //Diabetes. – 1975. – T. 24. – №. 1. – P. 44-53.
5. Estalella I. et al. Mutations in GCK and HNF-1 α explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain //Clinical endocrinology. – 2007. – VOL. 67. – №. 4. – P. 538-546.
6. Beards F. et al. Mutations in hepatocyte nuclear factor 1 are not a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the UK //DIABETES-NEW YORK-. – 1998. – VOL. 47. – P. 1152-1154.
7. Molven A. et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes //Diabetes. – 2008. – VOL. 57. – №. 4. – P. 1131-1135/
8. Bowman P. et al. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY //Diabetologia. – 2012. – VOL. 55. – №. 1. – P. 123-127.
9. Bonnefond A. et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene //PloS one. – 2012. – VOL. 7. – №. 6. – P. e37423.
10. Fajans S. S. et al. Maturity-onset diabetes of the young //Life sciences. – 1994. – VOL. 55. – №. 6. – P. 413-422.
11. Owen K. R. et al. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations //Diabetes care. – 2010. – VOL. 33. – №. 9. – P. 1919-1924.

12. Thanabalasingham G., Owen K. R. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY) //BMJ. – 2011. – VOL. 343. – №. 7828. – P. 837-842.
13. Froguel P. et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus //Nature. – 1992. – VOL. 356. – №. 6365. – P. 162-164.
14. Hattersley A. T. et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene //The Lancet. – 1992. – VOL. 339. – №. 8805. – P. 1307-1310.
15. Yamagata K. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3)// Nature. – VOL. 384. – P. 455–458.
16. Murphy R., Ellard S., Hattersley A. T. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes //Nature clinical practice Endocrinology & metabolism. – 2008. – VOL. 4. – №. 4. – P. 200-213.
17. Schober E. 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 //Diabetic Medicine. – 2009. – VOL. 26. – №. 5. – P. 466-473.
18. Pihoker C. 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 //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – VOL. 98. – №. 10. – P. 4055-4062.
19. Irgens H. U. et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry //Diabetologia. – 2013. – VOL. 56. – №. 7. – P. 1512-1519.
20. Fendler W. et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign //Diabetologia. – 2012. – T. 55. – №. 10. – P. 2631-2635.
21. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Зубкова Н.А., Акопова А.Г., Арбатская И.Ю. MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России. //Проблемы эндокринологии. – 2009. – №3.– С. 3-8.

22. Зубкова Н.А., Арбатская Н., Петрайкина Е.Е., Малиевский О.А., Тюльпаков А.Н. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания. //Проблемы эндокринологии. – 2014. – №1.– С.51-7.
23. Кураева Т.Л. и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России. //Проблемы эндокринологии. – 2015. –№5.– С.14-25.
24. Кураева ТЛ, Сечко ЕА, Еремина ИА, Иванова ОН, Прокофьев СА. Особенности течения MODY3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2 типа. //Сахарный диабет. – 2013. – № 2. –С. 88–93.
25. Емельянов А.О., Созаева Л.С. Сочетание двух моногенных заболеваний: врожденного ламеллярного ихтиоза и сахарного диабета MODY 2-го типа. //Проблемы эндокринологии. – 2013– № 4. – С.28-32.
26. Chakera A. J. 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. – T. 37. – №. 5. – P. 1230-1236.
27. Jetton T. L. et al. Analysis of upstream glucokinase promoter activity in transgenic mice and identification of glucokinase in rare neuroendocrine cells in the brain and gut //Journal of Biological Chemistry. – 1994. – VOL. 269. – №. 5. – P. 3641-3654.
28. Matschinsky F. et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene //Journal of Clinical Investigation. – 1993. – VOL. 92. – №. 5. – P. 2092.
29. Agius L. Glucokinase and molecular aspects of liver glycogen metabolism //Biochemical Journal. – 2008. – VOL. 414. – №. 1. – P. 1-18.
30. Kang L. et al. Glucokinase is a critical regulator of ventromedial hypothalamic neuronal glucosensing //Diabetes. – 2006. – VOL. 55. – №. 2. – P. 412-420.
31. Matschinsky F. M. Regulation of pancreatic β -cell glucokinase from basics to therapeutics //Diabetes. – 2002. – VOL. 51. – №. suppl 3. – P. S394-S404.
32. Kamata K. et al. Structural basis for allosteric regulation of the monomeric allosteric enzyme human glucokinase //Structure. – 2004. – VOL. 12. – №. 3. – P. 429-438.

33. Grupe A. et al. Transgenic knockouts reveal a critical requirement for pancreatic β cell glucokinase in maintaining glucose homeostasis //Cell. – 1995. – VOL. 83. – №. 1. – P. 69-78.
34. Postic C. et al. Dual roles for glucokinase in glucose homeostasis as determined by liver and pancreatic β cell-specific gene knock-outs using Cre recombinase //Journal of Biological Chemistry. – 1999. – VOL. 274. – №. 1. – P. 305-315.
35. Terauchi Y. et al. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory β cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance //The Journal of clinical investigation. – 2007. – VOL. 117. – №. 1. – P. 246-257.
36. Byrne M. M. et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations //Journal of Clinical Investigation. – 1994. – VOL. 93. – №. 3. – P. 1120.
37. Ellard S. et al. Partial and whole gene deletion mutations of the GCK and HNF1A genes in maturity-onset diabetes of the young //Diabetologia. – 2007. – VOL. 50. – №. 11. – P. 2313-2317.
38. Osbak K. K. et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia //Human mutation. – 2009. – VOL. 30. – №. 11. – P. 1512-1526.
39. Delvecchio M. et al. MODY type 2 P59S GCK mutant: founder effect in South of Italy //Clinical genetics. – 2013. – VOL. 83. – №. 1. – P. 83-87.
40. Sagen J. V. et al. Diagnostic screening of MODY2/GCK mutations in the Norwegian MODY Registry //Pediatric diabetes. – 2008. – VOL. 9. – №. 5. – P. 442-449.
41. Njølstad P. R. et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency //New England Journal of Medicine. – 2001. – VOL. 344. – №. 21. – P. 1588-1592.
42. Glaser B. et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation //New England Journal of Medicine. – 1998. – VOL. 338. – №. 4. – P. 226-230.

43. Steele A. M. et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies //PLoS One. – 2013. – VOL. 8. – №. 6. – P. e65326.
44. Stride A. et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load //Diabetologia. – 2002. – VOL. 45. – №. 3. – P. 427-435.
45. Ajjan R. A., Owen K. R. Glucokinase MODY and implications for treatment goals of common forms of diabetes //Current diabetes reports. – 2014. – VOL. 14. – №. 12. – P. 1-7.
46. Prisco F. et al. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of neonatal diabetes? //Arch Dis Child. – 2000. – VOL. 76. – №. F39. – P. F42.
47. Thomson K. L. et al. Identification of 21 novel glucokinase (GCK) mutations in UK and European Caucasians with maturity-onset diabetes of the young (MODY) //Human mutation. – 2003. – VOL. 22. – №. 5. – P. 417-417.
48. Feigerlova E. et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents //European journal of pediatrics. – 2006. – VOL. 165. – №. 7. – P. 446-452.
49. Clement K. et al. Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects //Diabetologia. – 1996. – VOL. 39. – №. 1. – P. 82-90.
50. Steele A. M. et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia //JAMA. – 2014. – VOL. 311. – №. 3. – P. 279-286.
51. Pearson E. R. et al. beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1alpha and glucokinase mutations //Diabetes. – 2001. – VOL. 50. – №. suppl 1. – P. S101.
52. Fajans S. S., Bell G. I., Polonsky K. S. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young //New England Journal of Medicine. – 2001. – VOL. 345. – №. 13. – P. 971-980.

53. Ellard S. et al. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young //Diabetologia. – 2008. – VOL. 51. – №. 4. – P. 546-553.
54. Massa O. 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. – VOL. 44. – №. 7. – P. 898-905.
55. Guenat E. et al. Counterregulatory responses to hypoglycemia in patients with glucokinase gene mutations //Diabetes & metabolism. – 2000. – VOL. 26. – №. 5. – P. 377- 384.
56. Velho G. et al. Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY-2) subjects //Journal of Clinical Investigation. – 1996. – VOL. 98. – №. 8. – P. 1755.
57. Chakera A. J. et al. Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation //Diabetes care. – 2015. – VOL. 38. – №. 7. – P. 1383-1392.
58. Froguel P. et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase--definition of a subtype of diabetes mellitus //New England Journal of Medicine. – 1993. – VOL. 328. – №. 10. – P. 697-702.
59. Stride A. et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia //Diabetologia. – 2014. – VOL. 57. – №. 1. – P. 54-56.
60. Stoffel M. et al. A yeast artificial chromosome-based map of the region of chromosome 20 containing the diabetes-susceptibility gene, MODY1, and a myeloid leukemia related gene //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1996. – VOL. 93. – №. 9. – P. 3937-3941.
60. Vaxillaire M. et al. A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q //Nature genetics. – 1995. – VOL. 9. – №. 4. – P. 418-423.
61. Pontoglio M. et al. Hepatocyte nuclear factor 1 inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria, and renal Fanconi syndrome //Cell. – 1996. – VOL. 84. – №. 4. – P. 575-585.

62. Bach I., Yaniv M. More potent transcriptional activators or a transdominant inhibitor of the HNF1 homeoprotein family are generated by alternative RNA processing //The EMBO Journal. – 1993. – VOL. 12. – №. 11. – P. 4229.
63. Harries L. W. et al. 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 //Human molecular genetics. – 2006. – VOL. 15. – №. 14. – P. 2216-2224.
64. Vaxillaire M. et al. Anatomy of a homeoprotein revealed by the analysis of human MODY3 mutations //Journal of Biological Chemistry. – 1999. – VOL. 274. – №. 50. – P. 35639-35646.
65. Shih D. Q. et al. Loss of HNF-1 α function in mice leads to abnormal expression of genes involved in pancreatic islet development and metabolism //Diabetes. – 2001. – VOL. 50. – №. 11. – P. 2472-2480.
66. Odom D. T. et al. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors //Science. – 2004. – VOL. 303. – №. 5662. – P. 1378-1381.
67. Shih D. Q., Stoffel M. Dissecting the transcriptional network of pancreatic islets during development and differentiation //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2001. – VOL. 98. – №. 25. – P. 14189-14191.
68. Wang H. et al. 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. – VOL. 17. – №. 22. – P. 6701-6713.
69. Duncan S. A. et al. Regulation of a transcription factor network required for differentiation and metabolism //Science. – 1998. – VOL. 281. – №. 5377. – P. 692-695.
70. Fukui K. et al. The HNF-1 target collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation //Cell metabolism. – 2005. – VOL. 2. – №. 6. – P. 373-384.
71. Colclough K. 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 //Human mutation. – 2013. – VOL. 34. – №. 5. – P. 669-685.

72. Ellard S., Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young //Human mutation. – 2006. – VOL. 27. – №. 9. – P. 854-869.
73. Voight B. F. et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis //Nature genetics. – 2010. – VOL. 42. – №. 7. – P. 579-589.
74. Yamagata K. et al. Overexpression of dominant-negative mutant hepatocyte nuclear factor-1 α in pancreatic β -cells causes abnormal islet architecture with decreased expression of E-cadherin, reduced β -cell proliferation, and diabetes //Diabetes. – 2002. – VOL. 51. – №. 1. – P. 114-123.
75. Dukes I. D. et al. Defective pancreatic β -cell glycolytic signaling in hepatocyte nuclear factor-1 α -deficient mice //Journal of Biological Chemistry. – 1998. – VOL. 273. – №. 38. – P. 24457-24464.
76. Pontoglio M. et al. Defective insulin secretion in hepatocyte nuclear factor 1alpha-deficient mice //Journal of Clinical Investigation. – 1998. – VOL. 101. – №. 10. – P. 2215.
77. Fajans S. S., Bell G. I. Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees //Diabetologia. – 2006. – VOL. 49. – №. 5. – P. 1106-1108.
78. Bellanné-Chantelot C. et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – VOL. 96. – №. 8. – P. E1346-E1351.
79. Pruhova S. et al. Two Cases of Diabetic Ketoacidosis in HNF1A-MODY Linked to Severe Dehydration Is it time to change the diagnostic criteria for MODY? //Diabetes care. – 2013. – VOL. 36. – №. 9. – P. 2573-2574.
80. Lehto M. et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect //Journal of Clinical Investigation. – 1997. – VOL. 99. – №. 4. – P. 582.

81. Shepherd M. et al. Predictive genetic testing in maturity-onset diabetes of the young (MODY) //Diabetic medicine. – 2001. – VOL. 18. – №. 5. – P. 417-421.
82. Ekholm E., Shaat N., Holst J. J. Characterization of beta cell and incretin function in patients with MODY1 (HNF4A MODY) and MODY3 (HNF1A MODY) in a Swedish patient collection //Acta diabetologica. – 2012. – VOL. 49. – №. 5. – P. 349-354.
83. Pontoglio M. et al. HNF1 α controls renal glucose reabsorption in mouse and man //EMBO reports. – 2000. – VOL. 1. – №. 4. – P. 359-365.
84. Stride A. et al. β -cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1 α mutation carriers //Diabetes care. – 2005. – VOL. 28. – №. 7. – P. 1751-1756.
85. McDonald T. J. et al. Lipoprotein composition in HNF1A-MODY: differentiating between HNF1A-MODY and type 2 diabetes //Clinica Chimica Acta. – 2012. – VOL. 413. – №. 9. – P. 927-932.
86. Steele A. M. et al. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene //Diabetic Medicine. – 2010. – VOL. 27. – №. 2. – P. 157-161.
87. Richter S. et al. Regulation of Apolipoprotein M Gene Expression by MODY3 Gene Hepatocyte Nuclear Factor-1 α Haploinsufficiency Is Associated With Reduced Serum Apolipoprotein M Levels //Diabetes. – 2003. – VOL. 52. – №. 12. – P. 2989-2995.
88. Isomaa B. et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes //Diabetologia. – 1998. – VOL. 41. – №. 4. – P. 467-473.
89. Bacon S. et al. Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A–MODY cohort //Diabetic Medicine. – 2015.
90. Pearson E. R. et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes //The Lancet. – 2003. – VOL. 362. – №. 9392. – P. 1275-1281.
91. Shepherd M. et al. No deterioration in glycemic control in HNF-1 α maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas //Diabetes Care. – 2003. – VOL. 26. – №. 11. – P. 3191-3192.

92. Shepherd M. et al. A genetic diagnosis of HNF1A diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients //Diabetic Medicine. – 2009. – VOL. 26. – №. 4. – P. 437-441.
93. Panten U., Schwanstecher M., Schwanstecher C. Sulfonylurea receptors and mechanism of sulfonylurea action //Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association. – 1995. – VOL. 104. – №. 1. – P. 1-9.
94. Boileau P. et al. Decreased Glibenclamide Uptake in Hepatocytes of Hepatocyte Nuclear Factor-1 α -Deficient Mice A Mechanism for Hypersensitivity to Sulfonylurea Therapy in Patients With Maturity-Onset Diabetes of the Young, Type 3 (MODY3) //Diabetes. – 2002. – VOL. 51. – №. suppl 3. – P. S343-S348.
95. Urbanova J. et al. Half-Life of Sulfonylureas in HNF1A and HNF4A Human MODY Patients is not Prolonged as Suggested by the Mouse Hnfla-/-Model //Current pharmaceutical design. – 2015. – VOL. 21. – №. 39. – P. 5736-5748.
96. Tuomi T. et al. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3 //Diabetes Care. – 2006. – VOL. 29. – №. 2. – P. 189-194.
97. Raile K. et al. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A–MODY) //Diabetic Medicine. – 2015. – VOL. 32. – №. 4. – P. 526-530.
98. Shields B. M. et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes //Diabetologia. – 2012. – VOL. 55. – №. 5. – P. 1265-1272.
99. Stanik J. et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed //Diabetologia. – 2014. – VOL. 57. – №. 3. – P. 480-484.
100. Gorus F. K. et al. IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings //Diabetologia. – 1997. – VOL. 40. – №. 1. – P. 95-99.

101. McDonald T. J. et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from Type 1 diabetes //Diabetic Medicine. – 2011. – VOL. 28. – №. 9. – P. 1028-1033.
102. Bingley P. J. et al. Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers //Diabetes. – 1997. – VOL. 46. – №. 11. – P. 1701-1710.
103. Wilmot-Roussel H. et al. Factors associated with the presence of glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2 autoantibodies in patients with long-standing type 1 diabetes //Diabetes & metabolism. – 2013. – VOL. 39. – №. 3. – P. 244-249.
104. Urbanová J. et al. Positivity for islet cell autoantibodies in patients with monogenic diabetes is associated with later diabetes onset and higher HbA1c level //Diabetic Medicine. – 2014. – VOL. 31. – №. 4. – P. 466-471.
105. Besser R. E. J. et al. Urinary C-peptide creatinine ratio is a practical outpatient tool for identifying hepatocyte nuclear factor 1- α /hepatocyte nuclear factor 4- α maturity-onset diabetes of the young from long-duration type 1 diabetes //Diabetes care. – 2011. – VOL. 34. – №. 2. – P. 286-291.
106. Hattersley A. et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents //Pediatric Diabetes. – 2009. – VOL. 10. – №. s12. – P. 33-42.
107. Bowden S. A., Hoffman R. P. Triple diabetes: coexistence of type 1 diabetes mellitus and a novel mutation in the gene responsible for MODY3 in an overweight adolescent //Pediatric diabetes. – 2008. – VOL. 9. – №. 2. – P. 162-164.
108. Wilkin T. J. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes //Diabetologia. – 2001. – VOL. 44. – №. 7. – P. 914-922.
109. Doria A. et al. Phenotypic characteristics of early-onset autosomal-dominant type 2 diabetes unlinked to known maturity-onset diabetes of the young (MODY) genes //Diabetes Care. – 1999. – VOL. 22. – №. 2. – P. 253-261.
110. Кураева Т. Л. и др. Генетические и иммунологические технологии определения риска развития сахарного диабета 1 типа //Перспективы предупреждения болезни. Пос. для врачей. Под ред. ИИ Дедова. М. – 2011.

111. Craig M. E. et al. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents //Pediatr Diabetes. – 2014. – VOL. 15. – №. Suppl 20. – P. 4-17.
112. Keskin M. et al. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents //Pediatrics. – 2005. – VOL. 115. – №. 4. – P. e500-e503.
113. DeFronzo R. A., Tobin J. D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance //American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 1979. – VOL. 237. – №. 3. – P. G214-G223.
114. Hager J. et al. Six mutations in the glucokinase gene identified in MODY by using a nonradioactive sensitive screening technique //Diabetes. – 1994. – VOL. 43. – №. 5. – P. 730-733.
115. Lindner T. H., Cockburn B. N., Bell G. I. Molecular genetics of MODY in Germany //Diabetologia. – 1999. – VOL. 42. – №. 1. – P. 121-123.
116. Gagnoli C. 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. – VOL. 44. – №. 10. – P. 1326-1329.
117. Lehto M. et al. High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes //Diabetologia. – 1999. – VOL. 42. – №. 9. – P. 1131-1137.
118. Guazzini B. et al. Three novel missense mutations in the glucokinase gene (G80S; E221K; G227C) in Italian subjects with maturity-onset diabetes of the young (MODY) //Human mutation. – 1998. – VOL. 12. – №. 2. – P. 136.
119. Velho G. et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families //Diabetologia. – 1997. – VOL. 40. – №. 2. – P. 217-224.
120. Lorini R. et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families //Diabetes Care. – 2009. – VOL. 32. – №. 10. – P. 1864-1866.

121. Takeda J. 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 //Journal of Biological Chemistry. – 1993. – VOL. 268. – №. 20. – P. 15200-15204.
122. Ellard S. et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria //Diabetologia. – 2000. – VOL. 43. – №. 2. – P. 250-253.
123. Bertini C. et al. A new missense mutation in the glucokinase gene in an Italian Mody family //Diabetologia. – 1996. – VOL. 39. – №. 11. – P. 1413.
124. Pruhova S. et al. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4 α , GCK and HNF-1 α //Diabetologia. – 2003. – VOL. 46. – №. 2. – P. 291-295.
125. Gidh-Jain M. 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. – VOL. 90. – №. 5. – P. 1932-1936.
126. Mantovani V. et al. Identification of eight novel glucokinase mutations in Italian children with maturity-onset diabetes of the young //Human mutation. – 2003. – VOL. 22. – №. 4. – P. 338-338.
127. Galán M. et al. Effects of novel maturity-onset diabetes of the young (MODY)-associated mutations on glucokinase activity and protein stability //Biochemical Journal. – 2006. – VOL. 393. – №. 1. – P. 389-396.
128. McKinney J. L. et al. Spectrum of HNF1A and GCK mutations in Canadian families with maturity-onset diabetes of the young (MODY) //Clinical and investigative medicine. – 2004. – VOL. 27. – №. 3. – P. 135.
129. Barrio R. 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. – VOL. 87. – №. 6. – P. 2532-2539.
130. Gungor N., Arslanian S. Progressive beta cell failure in type 2 diabetes mellitus of youth //The Journal of pediatrics. – 2004. – VOL. 144. – №. 5. – P. 656-659.

131. Metzger B., Oats J., Coustan D. Hod Results of the HAPO study: progress towards a new paradigm for detection & diagnosis of GDM. 5th International simposium on Diabetes and pregnancy //Italy (Sorrento). – 2009. – VOL. 640.
132. Velho G., Hattersley A. T., Froguel P. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity //Diabetologia. – 2000. – VOL. 43. – №. 8. – P. 1060-1063.
133. Spyer G. et al. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes //American journal of obstetrics and gynecology. – 2001. – VOL. 185. – №. 1. – P. 240-241.
134. Vaxillaire M. et al. Identification of nine novel mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene associated with maturity-onset diabetes of the young (MODY3) //Human molecular genetics. – 1997. – VOL. 6. – №. 4. – P. 583-586.
135. Glucksmann M. A. et al. Novel Mutations and a Mutational Hotspot in the MODY3 Gene //Diabetes. – 1997. – VOL. 46. – №. 6. – P. 1081-1086.
136. Yamada S. et al. Identification of mutations in the hepatocyte nuclear (factor-1 alpha) gene in Japanese subjects with early-onset NIDDM and functional analysis of the mutant proteins //Diabetes. – 1999. – VOL. 48. – №. 3. – P. 645-648.
137. Kaisaki P. J. 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. – VOL. 46. – №. 3. – P. 528-535.
138. Yamagata K. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3) // Nature. – 1996. – VOL. 384. – P. 455–458.
139. Awa W. L. et al. Genetic and clinical characteristics of patients with HNF1A gene variations from the German–Austrian DPV database //European Journal of Endocrinology. – 2011. – VOL. 164. – №. 4. – P. 513-520.
140. Skupien J. et al. Molecular background and clinical characteristics of HNF1A MODY in a Polish population //Diabetes & metabolism. – 2008. – VOL. 34. – №. 5. – P. 524-528.

141. Дедов И.И. Ожирение / Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Ремизов О.В. - Москва: МИА, 2004. - 456 с.
142. Сечко Е.А., Еремина И.А. Функция β -клеток при сахарном диабете 1 типа с ожирением, сахарном диабете 1 типа с неполной ремиссией, сахарном диабете 1 типа без ремиссии //Сборник тезисов. VI Всероссийский диabetологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». – 2013. – С.313.
143. Еремина И.А. Особенности клинического течения и терапевтической тактики сахарного диабета 2 типа у детей и подростков: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02 / Еремина Ирина Александровна. – М., 2014. -121 с.
144. d'Annunzio G. et al. Insulin resistance and secretion indexes in healthy Italian children and adolescents: a multicentre study //Acta Bio Medica Atenei Parmensis. – 2009. – Т. 80. – №. 1. – P. 21-28.
145. Guenat E. et al. Counterregulatory responses to hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young caused by HNF-1 α gene mutations (MODY3) //European journal of endocrinology. – 2001. – Т. 144. – №. 1. – P. 45-49.
146. Майоров А. Ю., Урбанова К. А., Галстян Г. Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности //Ожирение и метаболизм. – 2009. – №. 2. - С.19-23.
147. Bjørkhaug L. et al. Hepatocyte nuclear factor-1 α gene mutations and diabetes in Norway //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – Т. 88. – №. 2. – P. 920-931.
148. Møller A. M. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in Caucasian families originally classified as having type I diabetes //Diabetologia. – 1998. – VOL. 41. – №. 12. – P. 1528-1531.
149. Tillil H., Köbberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients //Diabetes. – 1987. – VOL. 36. – №. 1. – P. 93-99.
150. Lambert A. P. et al. Identifying hepatic nuclear factor 1 α mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes //Diabetes Care. – 2003. – VOL. 26. – №. 2. – P. 333-337.