

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)**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Москва – 2016**

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации**

(ректор член-корр. РАН, д.м.н., профессор П.В. Глыбочко)

**Научный руководитель**

**Кураева Тамара Леонидовна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Петрайкина Елена Ефимовна,**  
доктор медицинских наук, профессор, заместитель  
главного врача по медицинской части ГБУЗ  
«Морозовская детская городская клиническая  
больница Департамента здравоохранения города  
Москвы»

**Суплотова Людмила Александровна,**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
терапии с курсами эндокринологии, функциональной  
и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ФГБОУ  
ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

**Ведущая организация:**

**Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации**

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ г. в 14:00 на заседании Диссертационного совета Д 208.126.01 в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2016 г.

**Ученый секретарь**

**Диссертационного Совета**

доктор медицинских наук

**Суркова Елена Викторовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

MODY – редкая форма сахарного диабета (СД), на долю которой приходится до 2% от всех форм СД в популяции и до 4,74% - от всех форм СД в детском возрасте.

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. MODY представляет гетерогенную группу заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которых лежат мутации различных генов, характеризуется дисфункцией  $\beta$ -клеток и началом в молодом возрасте (до 25 лет). Клиническая картина MODY вариабельна: 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 1А (*HNF1A*) соответственно, на их долю приходится до 90% всех случаев MODY в детском возрасте.

Верификация диагноза оказывает влияние на выбор терапевтической тактики: при MODY2 сахароснижающая терапия у большинства пациентов не влияет на углеводный обмен, при MODY3 максимального эффекта удается достичь при назначении препаратов СМ. Верификация MODY позволяет прогнозировать течение диабета: не прогрессирующее - при MODY2, без развития специфических осложнений и, напротив, выраженное снижение функции  $\beta$ -клеток при MODY3 с развитием микрососудистых и макрососудистых осложнений. Диагноз MODY позволяет прогнозировать развитие СД у родственников и проведение медико-генетического консультирования в семьях.

По современным представлениям, основными диагностическими критериями MODY являются возраст диагностики СД 10-45 лет; отягощенная наследственность по аутосомно-доминантному типу наследования; отсутствие потребности или небольшая потребность в инсулине при длительности заболевания 3 года и более; отсутствие ожирения и инсулинорезистентности (ИР), специфических для сахарного диабета 1 типа (СД1) панкреатических аутоантител (АТ).

При соблюдении вышеперечисленных критериев, лишь у 50% будут выявлены мутации, приводящих к развитию MODY, что обусловлено в ряде случаев схожестью клинической картины MODY, СД1 и сахарного диабета 2 типа (СД2). Это 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 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 «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 2014), на EASD Annual Meeting, Вена, (Австрия, 2014), на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2015), на 54 th Annual Meeting ESPE (Испания, 2015), на VI конференции Московской Ассоциации Эндокринологов совместно с кафедрой эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им И.М. Сеченова (Москва, 2015), на VII Всероссийском эндокринологическом конгрессе (Москва, 2016), на XII Российской научно-практической конференции детских эндокринологов (Санкт-Петербург, 2016).

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 странице 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.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Молекулярно-генетическое исследование генов *GCK* и *HNF1A* проведено у 180 пробандов, клинически интерпретированных как MODY - мягкая манифестация, длительный период клинико-лабораторной ремиссии (отсутствие или низкая (<0,4 ед/кг/сутки) потребность в инсулине), сохранная секреция С-пептида при длительности заболевания более 2-3 лет, отсутствие специфических АТ в анамнезе и/или семейная концентрация СД. При отсутствии

СД у родителей пациенты оставались под наблюдением в течение 2 лет, при сохраняющейся низкой потребности в инсулине (или отсутствии) и сохранной секреции С-пептида у пробандов также проводилось молекулярно-генетическое исследование.

MODY2 диагностирован при выявлении гетерозиготной мутации в гене *GCK* (у 79 пробандов), MODY3 - в гене *HNF1A* (у 19 пробандов). Исследование *GCK* также проведено 31 родителю и 12 sibсам пробандов с MODY2. Исследование гена *HNF1A* проведено у 6 родителей и 4 sibсов. 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.

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

- Группа пациентов с СД1 (n=40). СД1 верифицирован при выявлении АТ в высоком титре, появление нарастающей потребности в инсулине в дозе 0,5-1 ед/кг/сутки при динамическом наблюдении в течение 2-3 лет;
- Группа пациентов с СД2 (n=10). СД2 диагностирован на основании отсутствия АТ в высоком титре и потребности в инсулине в течение 2-3 лет, наличия ИР, ожирения.
- Группа пациентов, у которых тип СД не верифицирован (n=27).  
У 5 пробандов верифицированы другие подтипы MODY.

Пациенты с MODY2 были сгруппированы в зависимости от длительности заболевания (до года, 1-3 года, более 3 лет), возраста обследования (до 6 лет, 7-12 лет, 13-18 лет), возраста диагностики нарушений углеводного обмена (до года и после года).

Пациенты с MODY3 были сгруппированы в зависимости от длительности заболевания (до года, 1-3 года, более 3 лет), возраста обследования (7-12 лет, 13-18 лет), от наличия или отсутствия ожирения.

Проведено сравнение клинико-лабораторных данных между группами MODY2 и MODY3 и группами пациентов с СД1 (n=40) и СД2 (n=10).

Контрольную группу при исследовании АТ составили 55 пациентов с СД1 в ст. 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 н. с. ИДЭ 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 в.н.с. ИДЭ ФГБУ ЭНЦ, к.м.н. Титович Е.В.) и 64 больных с СД2, находившихся на обследовании в ФГБУ ЭНЦ (данные н. с. ИДЭ 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].

### Методы исследования

Обследование пациентов проводилось в Институте детской эндокринологии (директор – член-корр. РАН, проф. Петеркова В.А.) ФГБУ 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 (кг/м<sup>2</sup>), 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 SDS ИМТ > 2,0 (ВОЗ 2007).

Биохимическое исследование крови: определение в плазме уровня глюкозы проводилось на биохимическом анализаторе «Architect plusC4000» (Abbott Diagnostics, США). Гликированный гемоглобин (HbA1c) - определялся методом жидкостной ионообменной хроматографии на анализаторе «Diastat» («BioRad», США). Гормональные исследования крови (лаборатория гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ (рук. – проф. Гончаров Н.П.)): в сыворотке – уровень ИРИ и С-пептида проводилось методом усиленной хемиллюминесценции на

анализаторе COBAS 6000 фирмы «RocheDiagnostics» (Швейцария). Референсные значения ИРИ - 2,3-26,4 мкЕд/мл, С-пептида - 1,1-1,4 нг/мл.

В лаборатории генетики и клинической иммунологии ФГБУ ЭНЦ (зав. лабораторией – к.б.н. О.Н. Иванова) проведены:

- Молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвенирования экзонов 1а, 2-10 и примыкающих участков интронов гена *GSK*, 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).
- Исследования аллельного полиморфизма генов DRB1, DQA1, DQB1 HLA класса проведено с использованием коммерческого набора для типирования генов HLA «НПФ ДНК-технологии» методом мультипраймерной ПЦР. 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.
- Иммунологическое исследование: определение 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 определяли с помощью иммуноферментных наборов «Isletest-ICA, GADA, IAA» фирмы «Biomerica», Количественное IA-2 - с использованием наборов «Medizym» фирмы «Medipan MGBH». При анализе пациенты с пограничным титром АТ расценивались как антителоотрицательные.

**Диагностические пробы.** Состояния углеводного обмена оценивалось при проведении стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). При уровне  $HbA1c > 7,0\%$  и гипергликемии в течение суток  $> 11,1$  ммоль/л проводилась проба со стандартным углеводистым завтраком (50 г углеводов). При анализе углеводного обмена, секреции ИРИ и С-пептида при MODY2 были использованы только ПГТТ, т.к. стимулированные уровни гликемии, ИРИ и С-пептида в ходе ПГТТ были выше, чем при нагрузке завтраком. У пациентов с MODY3 при проведении ПГТТ и пробы с завтраком не получено достоверных различий в уровне гликемии, ИРИ и С-пептида, поэтому результаты, полученные в ходе ПГТТ и пробы с завтраком, были объединены. Проба проводилась натощак (период голодания – 11-12 часов). Базальный образец крови забирался до нагрузки глюкозой, путем пункции и постановки венозного катетера. Секреция ИРИ и С-пептида оценивалась натощак, через 60 и 120 мин. после нагрузки. Если пациент находился на терапии инсулином, исследования собственной секреции ИРИ не проводилось. У пациентов на пероральной сахароснижающей терапии препараты метформина отменялись за 3-5 дней до исследования, препараты СМ отменялись с вечера накануне. Интерпретация результатов ПГТТ проводилась согласно рекомендациям ISPAD (2014). 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.

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  $НОМА > 3,2$  (Keskin M. 2005).

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).

**Статистический анализ результатов** проводился 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 связанных выборок - критерий Вилкоксона, по качественным признакам - критерий хи-квадрат  $\chi^2$ . Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости различий принимался  $\geq 0,05$ .

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### MODY2 У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

#### Клинико-лабораторная характеристика пациентов с MODY2

Клинико-лабораторная характеристика при диагностике нарушений углеводного обмена у пациентов с MODY2 представлена в таблице 1.

**Таблица 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]
НbA1c, %	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
Назначенная терапия (%):	
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]. Частота ожирения у детей и подростков с MODY2 (SDS ИМТ  $\geq 2$ ) составила 5,9%. Уровень НbA1c составил 6,5% [6,3; 6,8], уровень гликемии натощак – 6,6 ммоль/л [6,2; 7,1]. 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% - СД. В ходе ПГТТ на 120 мин. в 12,9% уровень гликемии соответствовал нормальным значениям, в 64,5% - НТГ, в 22,6% - СД. Диагностический для СД уровень НbA1c (выше 6,5%) определялся у 52,4% детей. При оценке совокупности показателей углеводного обмена (уровень гликемии натощак и на 120 мин. в ходе ПГТТ, уровень НbA1c) в 78,5% был диагностирован СД.

Базальные уровни ИРИ и С-пептида составляли 6,2 мкЕд/мл [3,8; 9,1] (n=66) и 1,5 нг/мл [1,1; 1,9]. В ходе ПГТТ уровень ИРИ составил 42,5 мкЕд/мл [28,7; 56,0] и 32,3 мкЕд/мл [21,8; 50,2]; уровень С-пептида - 5,6 нг/мл [4,3; 7,4] и 5,6 нг/мл [4,3; 7,1] на 60 и 120 мин. соответственно.

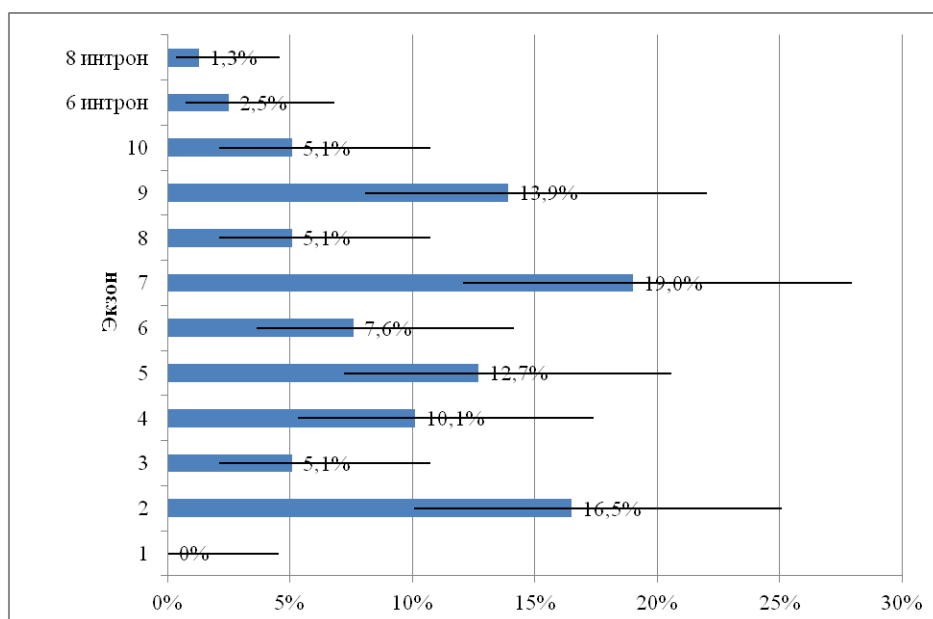


**Молекулярно-генетическая характеристика MODY2 у детей и подростков.** Спектр мутаций, выявленных в гене *GCK*, представлен в таблице 2. Миссенс-мутации выявлены у 81,0% пробандов, нонсенс-мутации - у 6,3%, мутации со сдвигом рамки считывания – у 5,1%, делеции – у 2,5%, мутации в интроне – у 5,1%. Расположение мутаций представлено на рисунке 1. Пациенты не различались по возрасту при диагностике нарушений углеводного обмена, по уровню гликемии, HbA1c, секреции ИРИ и С-пептида при обследовании в зависимости от расположения и типа мутации.

**Таблица 2.** Спектр мутаций в гене *GCK*, выявленных у детей и подростков с MODY2 в Российской популяции

Экзон	Мутация	Тип мутации	Другие исследования	N пробандов	N пациентов
2	p.D29fsdelA	сдвиг рамки считывания	не описана	1	2
	p.M34R	миссенс	не описана	1	1
	p.R36W	миссенс	[Hager, 1994]	2	2
	p.R43H	миссенс	[Linder, 1999]	1	3
	p.R43C	миссенс	[Osbak, 2009]	1	1
	p.G44S	миссенс	[Gragnoli, 2001]	3	4
	p. R46W	миссенс	не описана	1	1
	p. H50D	миссенс	<a href="http://grenada.lumc.nl">http://grenada.lumc.nl</a>	1	2
	p.V55G	миссенс	не описана	1	1
3	p.V55A	миссенс	не описана	1	3
	p.G72R	миссенс	[Lehto, 1999]	1	1
	p.G80S	миссенс	[Guazzini, 1998]	1	2
	p.T82P	миссенс	не описана	1	3
4	p.A114P	миссенс	не описана	1	2
	p.D124H	миссенс	[Osbak, 2009]	1	4
	p.C137R	миссенс	[Velho, 1997]	1	2
	p. L146G	миссенс	не описана	1	2
	p.F150Y	миссенс	[Lorini, 2009]	2	2
	p.S151delS	Делеция трех нуклеотидов, приводящая к делеции одной аминокислоты	не описана	1	1
	p.E157K	миссенс	[Massa, 2001]	1	2
	p. D160Y	миссенс	не описана	1	1
5	p.V182M	миссенс	[Osbak, 2009]	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	[Takeda, 1993]	2	3
	p.R191W	миссенс	[Ellard, 2000]	3	3

	p.R191Q	миссенс	[Massa, 2001]	1	1
6	p.T206M	миссенс	[Bertini, 1996]	2	3
	p.S212delS	Делеция трех нуклеотитдов, приводящая к делеции одной аминокислоты	не описана	1	4
	p.C220X	нонсенс	[Pruhova, 2003]	1	2
	p.E221K	миссенс	[Guazzini, 1998]	1	1
	p.V226M	миссенс	[Velho, 1997]	1	1
7	p.G249fsG	сдвиг рамки считывания	не описана	1	1
	p.E256K	миссенс	[Gidh-Jain, 1993]	3	3
	p.G258C	миссенс	[Mantovani, 2003]	3	3
	p.G261R	миссенс	[Massa, 2001, Velho, 1997]	4	5
	p.E265K	миссенс	[Galan, 2006]	1	2
	p.Y273N	миссенс	не описана	2	3
	p.D274N	миссенс	не описана	1	4
8	p.G294D	миссенс	[OsbaK, 2009]	1	1
	p.G299D	миссенс	[OsbaK, 2009]	1	1
	p.L307F	миссенс	не описана	1	3
	p.L324P	миссенс	[McKinney, 2004]	1	1
9	p.D363N	миссенс	[OsbaK, 2009]	1	1
	p.C365R	миссенс	не описана	1	2
	p.C371Y	миссенс	[OsbaK, 2009]	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	[Barrio, 2002]	2	3
	p.T405I	миссенс	[OsbaK, 2009]	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.E440fsde ITCGAG	сдвиг рамки считывания	не описана	1	1
	p.S453L	миссенс	[Thomson, 2003]	1	1
инт рон					
6	int6+2T>G		не описана	2	3
	int6+C>15 A		не описана	1	2
8	int8+5G>A		[Lorini, 2009]	1	1



**Рисунок 1.** Гистограмма расположения мутаций в гене *GSK*

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

Длительность заболевания не влияла на уровень HbA1c, гликемии натощак, а также на уровень стимулированной гликемии. Не выявлено различий между базальными уровнями ИРИ и С-пептида, а также в ходе нагрузки (ПГТТ) при длительности заболевания менее года (n=37), 1-3 года (n=31) и более 3 лет (n=45).

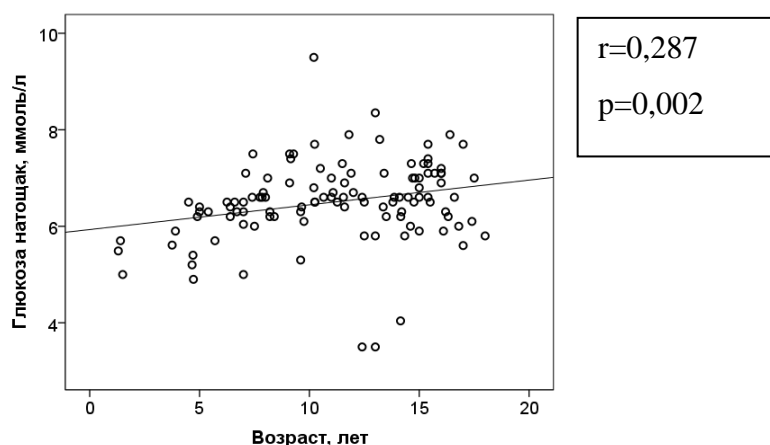
### **Состояние углеводного обмена, секреции инсулина и С-пептида в зависимости от возраста пациентов**

Уровень HbA1c не различался в возрастных группах до 6 лет (n=19), 7-12 лет (n=46), 13-18 лет (n=48). Уровень гликемии натощак и на 120 мин. в условиях ПГТТ был достоверно ниже в возрасте до 6 лет (таблица 3). Выявлена положительная взаимосвязь между возрастом пациентов и уровнем гликемии натощак ( $r=0,287$ ,  $p=0,002$ ) (рисунок 2), взаимосвязи между возрастом пациентов и уровнем гликемии в ходе нагрузки (ПГТТ), а также с уровнем HbA1c не выявлено.

**Таблица 3.** 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
$p^{1,2}$		<b><math>p&lt;0,001</math></b>	$p=0,9$	<b><math>p=0,03</math></b>
$p^{2,3}$		$p=0,9$	$p=0,3$	$p=0,2$
$p^{1,3}$		<b><math>p&lt;0,001</math></b>	$p=0,6$	$p=0,2$

в ммоль/л



**Рисунок 2.** Корреляционная взаимосвязь между возрастом и уровнем глюкозы плазмы натощак при MODY2

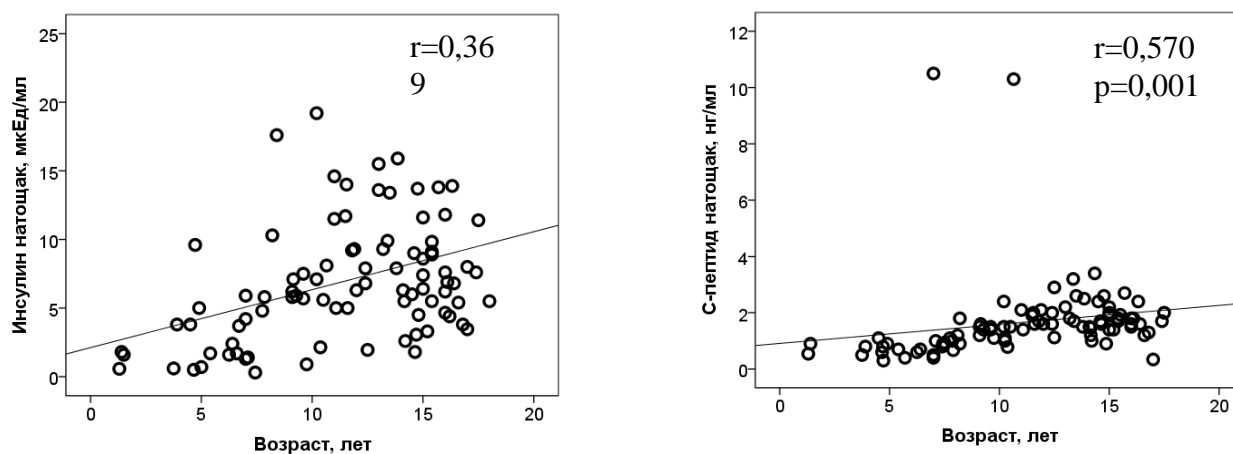
Достоверно самые низкие базальные и стимулированные в ходе ПГТТ уровни ИРИ и С-пептид (таблица 4, таблица 5) были выявлены в возрасте до 6 лет. Далее отмечалось достоверное увеличение базальной секреции ИРИ и С-пептида с увеличением возраста пациентов. Выявлена положительная взаимосвязь между возрастом пациентов и уровнем ИРИ натощак ( $r=0,373$ ,  $p<0,001$ ) (рисунок 3) и в ходе ПГТТ на 60 мин. ( $r=0,369$ ,  $p=0,001$ ) и 120 мин. ( $r=0,369$ ,  $p=0,001$ ), а также между возрастом пациентов и уровнем С-пептида натощак ( $r=0,570$ ,  $p<0,001$ ) (рисунок 3) и в ходе нагрузки (ПГТТ) ( $r=0,397$ ,  $p=0,03$ ) на 60 мин. ( $r=0,504$ ,  $p<0,001$ ) и 120 мин. ( $r=0,235$ ,  $p=0,04$ ). Увеличение секреции ИРИ и С-пептида по мере увеличения возраста отражает тенденцию к пубертатной гиперинсулинемии и ИР у здоровых детей.

**Таблица 4.** Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) у пациентов с MODY2 в различных возрастных группах

Возраст, лет		Уровень ИРИ в сыворотке		
		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
$p^{1,2}$		<b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>p=0,01</math></b>	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
$p^{2,3}$		$p=0,2$	$p=0,1$	$p=0,4$
$p^{1,3}$		<b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>p&lt;0,001</math></b>

**Таблица 5.** Секреция С-пептида сыворотки (в нг/мл) у пациентов с MODY2 в различных возрастных группах

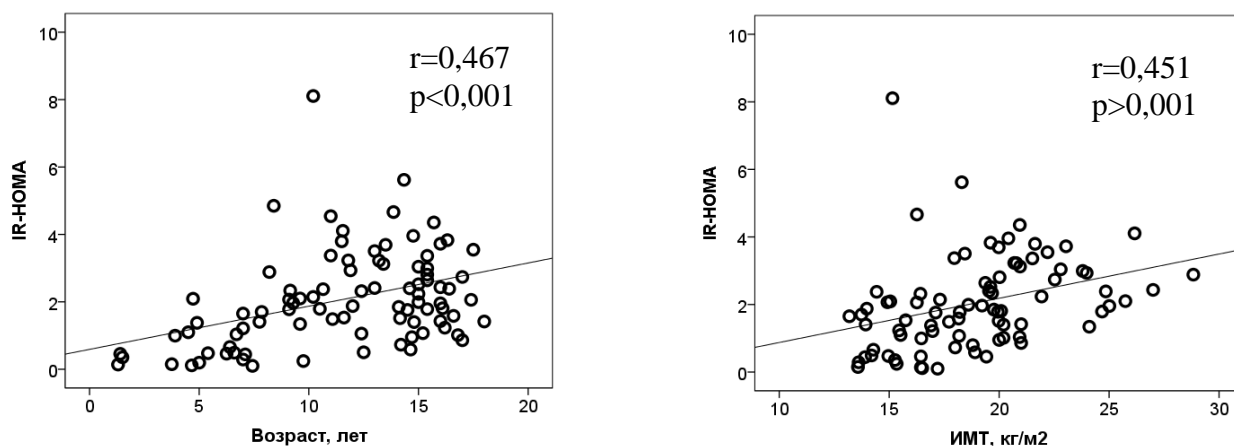
Возраст, лет		Уровень С-пептида в сыворотке		
		0 мин.	60 мин.	120 мин.
1	0-6	0,7 [0,5; 0,9], n=12	3,9 [2,9; 5,0], n=8	3,0 [2,0; 4,4], n=8
2	7-12	1,4 [1,0; 1,8], n=39	5,1 [4,2; 6,9], n=27	5,6 [4,8; 7,4], n=29
3	13-18	1,8 [1,5; 2,2], n=38	6,9 [5,7; 7,8], n=29	6,5 [5,0; 8,1], n=30
$p^{1,2}$		<b><math>p&lt;0,001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



**Рисунок 3.** Корреляционная взаимосвязь между возрастом и уровнем ИРИ натошак, возрастом и уровнем С-пептида сыворотки натошак при MODY2

### 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]. Выявлена положительная взаимосвязь между уровнем ИР-НОМА и возрастом пациентов при обследовании ( $r=0,467$ ,  $p<0,001$ ), а также ИР-НОМА и ИМТ ( $r=0,451$ ,  $p<0,001$ ) (рисунок 4). 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.



**Рисунок 4.** Корреляционная взаимосвязь между ИР-НОМА и возрастом пациентов, между ИР-НОМА и ИМТ при MODY2

У 8 пациентов был проведен эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест (таблица 6). Референсные значения М-индекса: < 2 мг/кг/мин – выраженная ИР, 2-4 мг/кг/мин – умеренно выраженная, 4-6 мг/кг/мин – слабо выраженная, >6 мг/кг/мин – ИР отсутствует. Выраженная ИР выявлена у 2 пациентов, умеренная - у 2, слабо выраженная – у 2. Достоверной взаимосвязи между ИР-НОМА и М-индексом не выявлено ( $r=-0,8$ ,  $p=0,1$ ).

**Таблица 6.** Клиническая характеристика пациентов, которым проведен эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест

	Возраст, лет	SDS ИМТ	НbA1c, %	НОМА	М-индекс
Пациент 1	14	-0,2	6,9	114,3	2,85

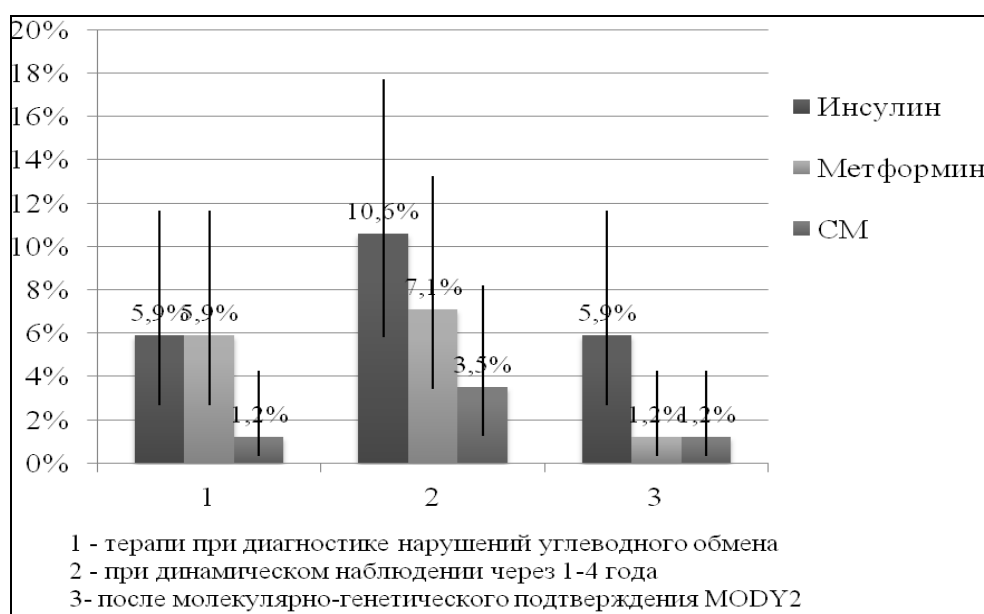
Пациент 2	16	-0,26		13	1,69
Пациент 3	10	-0,8	7,1	8,1	3,38
Пациент 4	12	1,61		5,44	1,61
Пациент 5	17	-0,4	6,9	3,8	2,46
Пациент 6	13	1,2	6,5	3,8	5,2
Пациент 7	17	-1,2	6,4	2,05	4,6
Пациент 8	14	0,4	6,4	0,95	9,8

### 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 (от 1 до 12 месяцев), в том числе у 7 пациентов (8,2%) - до 6 мес. Уровни гликемии и HbA1c были сопоставимы с их уровнями в возрасте старше 1 года: 6,6 ммоль/л [6,3; 7,0] против 6,8 ммоль/л [6,5; 7,4] (p=0,4), 6,2% [5,7; 6,7] против 6,5% [6,2; 6,7] (p=0,4). Медикаментозная терапия не назначалась ни одному из пациентов при диагностике нарушений углеводного обмена до года.

### Терапевтическая тактика у детей и подростков с MODY2

Терапия пациентов с MODY2 представлена на рисунке 5. Верификация диагноза MODY2 позволила снизить долю пациентов, получающих медикаментозную терапию с 21,2% до 8,3% (n=10), в том числе получающих инсулин с 10,6% до 5,9%. Назначение сахароснижающей терапии не приводило к улучшению показателей углеводного обмена: уровень HbA1c у 11 детей с MODY2 на фоне сахароснижающей терапии и без нее не различался - 6,7% [6,6; 6,8] и 6,5% [6,3; 6,7], p=0,4 (критерий Вилкоксона для двух связанных выборок).



**Рисунок 5.** Терапия пациентов с MODY2 при диагностике нарушений углеводного обмена, при обследовании до верификации MODY2, после верификации MODY2

### Наследственный анамнез пациентов с MODY2

Наследственность по СД была отягощена в 87,3%: в 82,3% (n=66) у одного или двух родителей были в анамнезе или выявлены активно нарушения углеводного обмена, только у

родственников вт.степени родства – в 5,0%; в трех и более поколениях – в 53,2%. Возраст выявления нарушений углеводного обмена у родителей составил 33,0 года [27,3; 39,8].

В 39,3% у родителей пробандов диагностирован СД, в 26,5% случаев отмечались нарушение гликемии натощак или НТГ, в 17,7% - гестационный сахарный диабет (ГСД). Молекулярно-генетическое исследование проведено 28 родителям с нарушениями углеводного обмена, диагноз MODY2 был верифицирован у 25.

*ГСД при MODY2.* ГСД был диагностирован 14 из 40 матерей с нарушениями углеводного обмена (35%). Наличие нарушений углеводного обмена у матери, вне зависимости от времени диагностики, приводили к увеличению массы тела при рождении 3310±530г (n=32) против 3000±390г (n=31) у матерей с нормальным углеводным обменом, p=0,003, SDS массы тела -0,39 [-1,4;0,55] (n=32) против -1,5 [-2;-0,72] (n=31), p=0,004.

## MODY3 У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

### Клинико-лабораторная характеристика детей и подростков с MODY3

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с MODY3 при диагностике нарушений углеводного обмена представлена в таблице 7.

**Таблица 7.** 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]
НbA1c, %	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

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]. В 60% пациенты получали сахароснижающую терапию, в том числе в 35% инсулин, в 20% - метформин, в одном случае (5%) - гликлазид. Уровень НbA1c составил 6,5% [6,1; 7,8], уровень гликемии натощак - 5,0 ммоль/л [4,8; 6,5].

Стимулированный уровень гликемии в ходе ПГТТ на 60 мин. составил 12,0 ммоль/л [10,5; 14,7], на 120 мин.– 13,2 ммоль/л [11,0; 15,3]. В 58,8% выявлен нормальный уровень гликемии натощак. В ходе ПГТТ у 88,2% пациентов уровень гликемии соответствовал СД, у 5,9% - НТГ, в 5,9% - нормальным значениям. У пациентов, не получавших терапию (n=8), уровень НbA1c ниже диагностического определялся в 6 случаях (75,0%).

Базальный уровень ИРИ составил 6,3 мкЕд/мл [4,6; 9,7], базальный уровень С-пептида - 1,8 нг/мл [1,5; 2,2]. НОМА-IR - 1,6 [1,1;2,5]. ИР по индексу НОМА выявлена в 15%. Секрция ИРИ на составляла 28,5 мкЕд/мл [15,3; 41,2] и 25,2 мкЕд/мл [17,3; 41,2], секрция С-пептида - 4,3 нг/мл [3,4; 5,2] и 4,6 нг/мл [4,0; 5,7], на 60 и 120 мин. соответственно.

У 60% пациентов в анамнезе отмечалась глюкозурия, при диагностике нарушений углеводного обмена глюкозурия выявлена у 15%, в том числе у 10,0% выявление глюкозурии послужило поводом для исследования углеводного обмена.

### 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 8. В 47,4% (n=9) выявлены мутации со сдвигом рамки считывания, 36,8% (n=7) выявлены миссенс-мутации, 15,8% (n=3) – нонсенс-мутации. Расположение выявленных мутаций в гене *HNF1A* представлено на рисунке 6. Пациенты не различались по возрасту при диагностике нарушений углеводного обмена, по уровню гликемии, HbA1c при обследовании в зависимости от локализации и типа мутации.

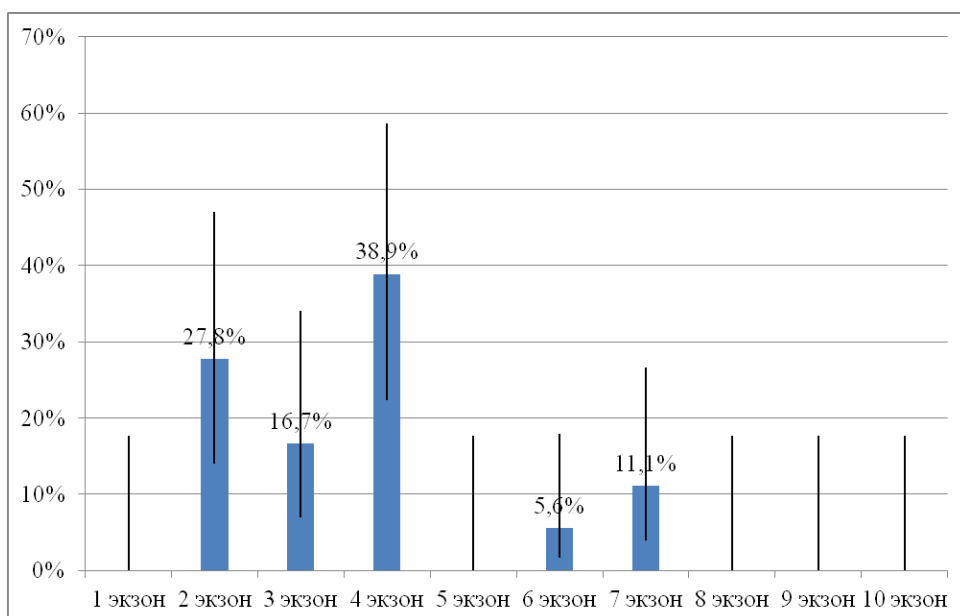


Рисунок 6. Гистограмма расположения мутаций в гене *HNF1A*

Таблица 8. Спектр мутаций в гене *HNF1A* в российской популяции

Экзон	Аминоксилотная замена	Тип мутации	Другие исследования	N пробандов	N пациентов
1	p.D45fs	сдвиг рамки считывания	не описана	1	1
2	p.V119G	миссенс	не описана	1	1
	p.Y122C	миссенс	[Vaxillaire, 1997]	1	3
	p.R131W	миссенс	[Glucksmann, 1997]	2	2
	p.R159Q	миссенс	[Vaxillaire, 1997]	1	3
3	p.R203C	миссенс	[Yamada, 1999]	1	2
	p.R229X	нонсенс	[Yamada, 1999]	1	1



	p.R229Q	миссенс	[Kaisaki, 1997]	1	1
4	p.S249X	нонсенс	не описана	1	1
	p.Q252Rfs	сдвиг рамки считывания	не описана	1	1
	p.P291fs	сдвиг рамки считывания	[Yamagata, 1996]	5	12
6	p.S335X	нонсенс	[Awa, 2011]	1	2
	p.R379fs	сдвиг рамки считывания	[Yamagata, 1996]	1	1
7	p.P447L	миссенс	[Yamagata, 1996]	1	1

#### **Состояние углеводного обмена, секреции ИРИ и С-пептида в зависимости от длительности заболевания**

Уровень HbA1c, гликемия натощак и в ходе ПГТТ не различались при длительности заболевания менее года, 1-3 года, более 3 лет. Не выявлено различий между базальными и стимулированными уровнями ИРИ и С-пептида при длительности заболевания менее года, 1-3 года и более 3 лет. Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между длительностью заболевания и показателями углеводного обмена, уровнем ИРИ, С-пептида.

#### **Состояние углеводного обмена, секреции ИРИ и С-пептида в зависимости от возраста пациентов**

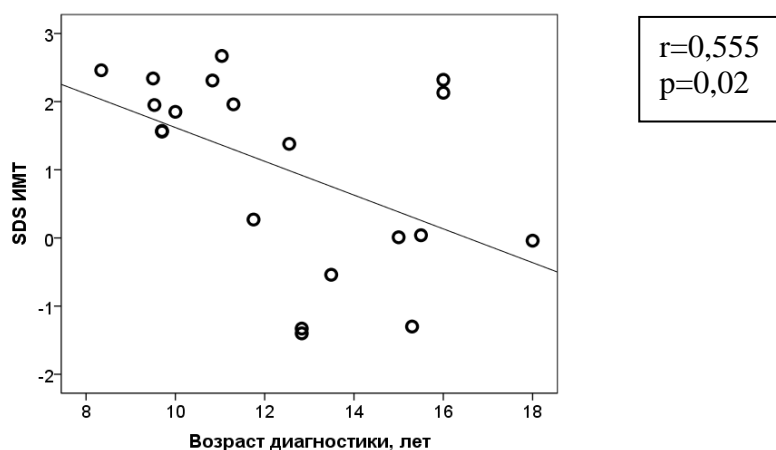
Уровни HbA1c, гликемии натощак и в ходе нагрузки не различались в группах пациентов в возрасте 7-12 лет и 13-18 лет. Различий между секретией базального и стимулированного ИРИ и С-пептида в возрасте 7-12 лет и 13-18 лет не выявлено. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи между возрастом пациентов и показателями углеводного обмена, секрецией ИРИ и С-пептида не выявлено.

#### **Влияние ожирения на течение MODY3 у детей**

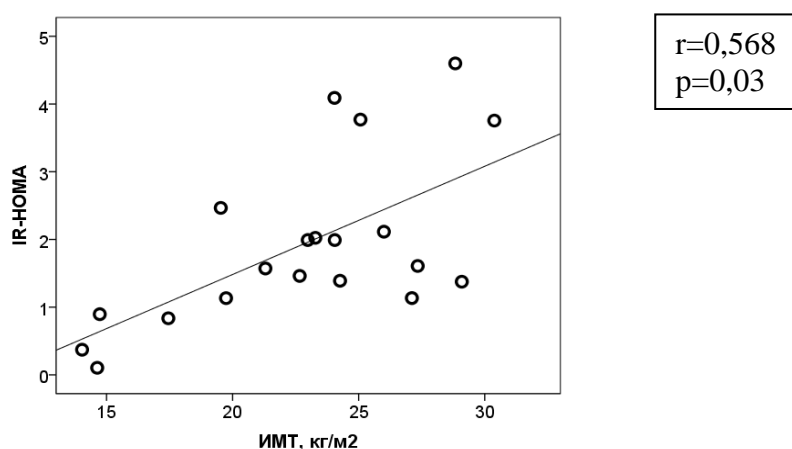
Частота экзогенно-конституционального ожирения (SDS ИМТ>2) при MODY3 составила 40,0%. В группе пациентов с ожирением отмечалась достоверно более ранняя диагностика нарушений углеводного обмена, чем в группе с нормальной массой тела: 10,4 года [9,6; 11,0] против 13,2 лет [11,4; 15,4] ( $p<0,05$ ). При проведении корреляционного анализа (рисунок 7) выявлена отрицательная взаимосвязь между SDS ИМТ и возрастом диагностики нарушений углеводного обмена ( $r=-0,555$ ,  $p=0,021$ ). Таким образом, ожирение являлось фактором риска более раннего дебюта нарушений углеводного обмена при MODY3.

На момент диагностики СД уровень HbA1c был сопоставим в двух группах, к моменту молекулярно-генетической верификации выявлено нарастание уровня HbA1c в группе с ожирением до 7,6% [6,0; 8,7].

Корреляционный анализ (рисунок 8) выявил взаимосвязь между индексом IR-НОМА и ИМТ ( $r=0,568$ ,  $p=0,03$ ). Таким образом, ожирение вносит основной вклад в развитие ИР у детей с MODY3.



**Рисунок 7.** Корреляционная взаимосвязь между SDS ИМТ и возрастом диагностики нарушений углеводного обмена при MODY3



**Рисунок 8.** Корреляционная взаимосвязь между IR-HOMA и ИМТ у детей при MODY3.

### Терапевтическая тактика у детей с MODY3

При диагностике СД в 30,0% был назначен инсулин, в 5,0% - гликлазид, в 5,0% – метформин, в 60,0% - диета. В динамике до верификации диагноза 60% пациентов получали сахароснижающую терапию, в том числе в 35% - инсулин, в 20%– метформин, в 5% препараты СМ. 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 в дозе 1,5-10,5 мг/сутки, 5 пациентов – гликлазид в дозе 15-60 мг, в том числе у одной пациентки в комбинации с инсулином гларгин, 2 пациента – глимепирид в дозе 1-2 мг. В 10% назначена терапия метформином в связи с выявленной ИР. Во всех случаях было достигнуто снижение уровня HbA1c (таблица 9).

**Таблица 9.** Примеры перевода на терапию препаратами СМ у пациентов с MODY3

	1	2	3	4	5
<b>Мутация</b>	R229X	P291fsC	V119G	P291fsC	P291fsC
<b>Терапия назначения препаратов СМ до</b>	Инсулин 0,13 ед/кг/сут	Инсулин 0,22 ед/кг/сут	Диета	Метформин 1000 мг/сут	Метформин 1000 мг/сут
<b>Длительность заболевания, лет</b>	6	3,5	1	2	4

НbA1с 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
НbA1с после перевода, %	8,5	6,1	6,6	6,3	6,0

### 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), в трех поколениях - в 73,7%. В 84,1% у родителей отмечался СД, в одном случае (5,3%) – ГСД, в одном случае СД выявлен нами активно. Медиана возраста диагностики СД у родителей - 25 лет [19,0; 36,0].

89,4% родителей пациентов получали сахароснижающие препараты (52,6% - инсулин, 36,9% - ПССП). 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 спустя 5 и 6 лет от начала заболевания.

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА MODY

#### Дифференциальная диагностика MODY2 и MODY3

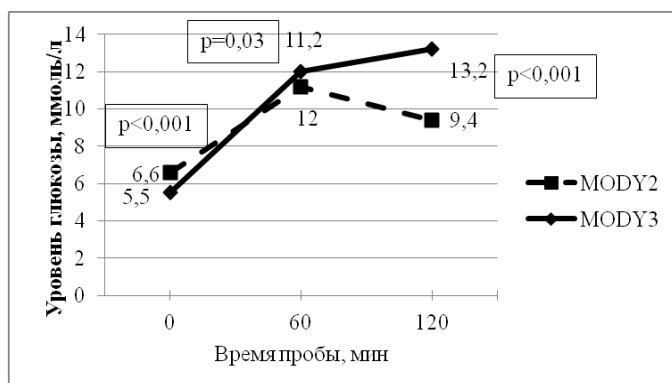
Нарушения углеводного обмена при MODY2 были диагностированы раньше, чем при MODY3 – в 8,0 лет [4,3; 11,0] против 11,8 лет [9,7; 15,0],  $p < 0,001$ .

У пациентов с MODY3 ожирение (SDS ИМТ  $\geq 2$ ) отмечалось достоверно чаще (40,0%) по сравнению с MODY2 (5,9%),  $p < 0,01$ .

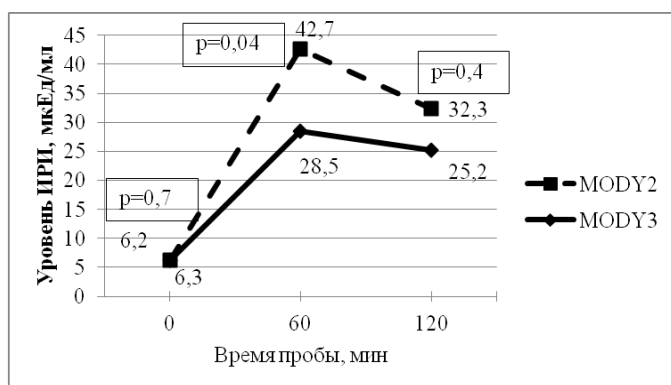
Для MODY2 были характерны нарушение гликемии натощак (в 47,3%) и диабетический уровень гликемии натощак (в 33,3%) детей и подростков против 11,8% при MODY3 ( $p < 0,05$ ). Нормальный уровень гликемии натощак чаще определялся при MODY3 - у 58,8%, для MODY2 были характерны нарушение гликемии натощак (в 47,3%) и диабетический уровень гликемии натощак (в 33,3%). При проведении ПГТТ для MODY2 было характерно НТГ (64,5%), для MODY3 – диабетический уровень гликемии (88,2%) (рисунок 9).

Базальные уровни ИРИ и С-пептида не различались, а стимулированные уровни ИРИ (рисунок 10) и С-пептида (рисунок 11) были достоверно выше при MODY2 на 60 мин.

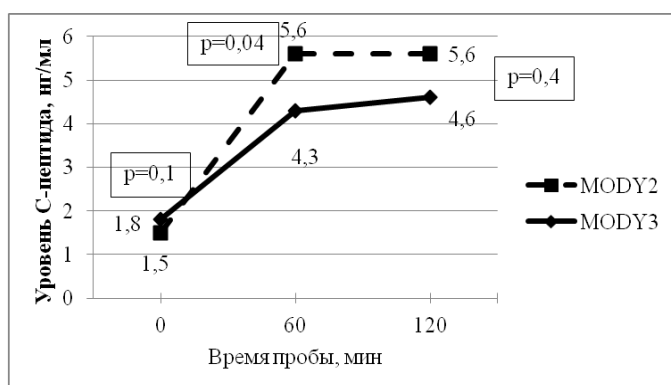
Глюкозурия при обследовании у пациентов с MODY2 не выявлялась. При MODY3 у 6 пациентов (30,0%) отмечалась глюкозурия даже при компенсации углеводного обмена.



**Рисунок 9.** Уровень глюкозы натощак и в ходе нагрузки (в ммоль/л) при MODY2 и MODY3



**Рисунок 10.** Секретия ИРИ (в мкЕд/мл) при MODY2 и MODY3



**Рисунок 11.** Секретия С-пептида (в нг/мл) при MODY2 и MODY3

Медиана возраста диагностики нарушений углеводного обмена у родителей 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%. 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, 36,9% - СМ) против 24,7% при MODY2 (в 4,4% - инсулин, 20,3 - ПССП).

### Дифференциальная диагностика MODY2 и MODY3 с СД1 и СД2

Для выявления дифференциальных критериев MODY2 и MODY3 проведено сравнение с пациентами с СД1 и СД2, которые первоначально клинически были интерпретированы как имеющие MODY. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей представлен в таблице 10. 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.

**Таблица 10.** Сравнительная клиническая характеристика MODY2, MODY3, СД1 и СД2

	MODY2	MODY3	СД1	СД2	$p^{1,2}$	$p^{1,3}$	$p^{1,4}$	$p^{2,3}$	$p^{2,4}$
	n=85	n=20	n=40	n=10					
	1	2	3	4					
Возраст диагностики, лет	8,0	11,8	11,6	11,6	<0,001	<0,001	<0,01	0,2	0,7

Гликемия при диагностике, ммоль/л	6,8	7,9	12,5	13,0	<0,01	<0,001	<0,001	<0,01	0,1
HbA1c при диагностике, %	6,5	6,7	8,4	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	2,8	1,1	3,3	0,5	0,01	>0,05	0,01	>0,05
SDS ИМТ	0,1	1,6	0,4	2,1	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	6,5	6,9	5,9	>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
• метформин	1,2	5	-	60,0	>0,05	>0,05	<0,01	>0,05	<0,01
• препараты СМ	1,2	65	-	-	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01	<0,01

Степень нарушения углеводного обмена при диагностике была в меньшей степени выражена при MODY2, чем при СД1 и СД2. При MODY3 степень нарушения углеводного обмена была менее выражена, чем при СД1, и была сопоставима с СД2.

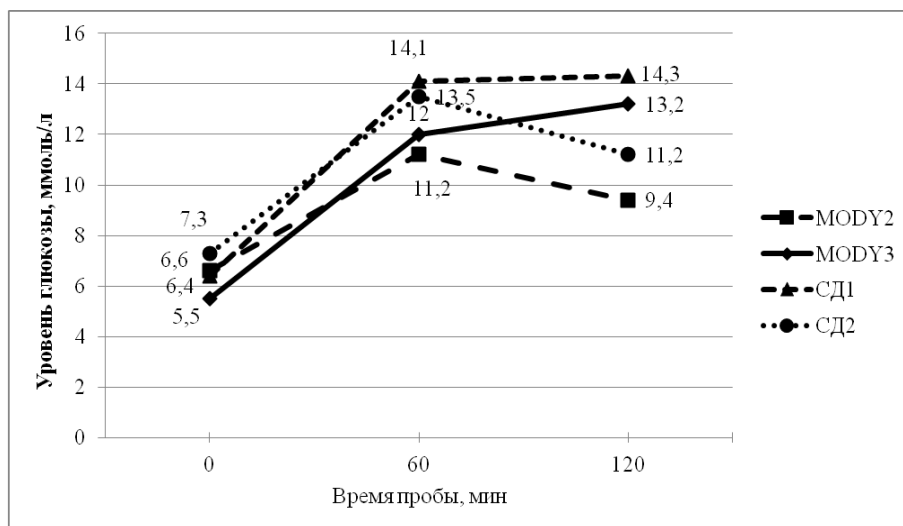
Ожирение при MODY2 выявлялось с той же частотой (5,9%), как при СД1 (7,5%), и реже, чем при СД2 (60,0%), в то время как частота ожирения при MODY3(40,0%) была сопоставима с СД2 (60,0%).

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). Характер гликемической кривой в ходе нагрузки позволяет дифференцировать только MODY2 (гипергликемия натощак, НТГ при нагрузке), при MODY3, СД1 и СД2 уровень гликемии не

различается (таблица 11, рисунок 12). Базальные уровни ИРИ и С-пептида не имели дифференциально-диагностической ценности для определения типа СД. Наиболее низкая секреция ИРИ и С-пептида отмечалась при СД1, секреция при MODY2 и MODY3 занимала промежуточное значение. Для СД2 было характерна наиболее высокая секреция ИРИ и С-пептида, а также отмечался характерный отсроченный подъем уровней ИРИ и С-пептида на 120 мин. (таблицы 12,13, рисунки 13,14). 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. При СД1 наследственный анамнез по СД в трех поколениях отягощен в 20,0%, что было реже чем при MODY2 (53,2%) ( $p<0,01$ ) и MODY3 (73,7%) ( $p<0,01$ ); у пациентов СД2 - у 40%, что сопоставимо с MODY2 (53,2%,  $p>0,05$ ) и с MODY3 (73,7%,  $p>0,05$ ).

**Таблица 11.** 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
$p^{1,3}$		$p=0,5$	<b><math>p&lt;0,001</math></b>	<b><math>p&lt;0,001</math></b>
$p^{1,4}$		$p=0,3$	$p=0,5$	$p=0,3$
$p^{2,3}$		<b><math>p=0,03</math></b>	$p=0,07$	$p=0,6$
$p^{2,4}$		$p=0,1$	$p=0,5$	$p=0,4$

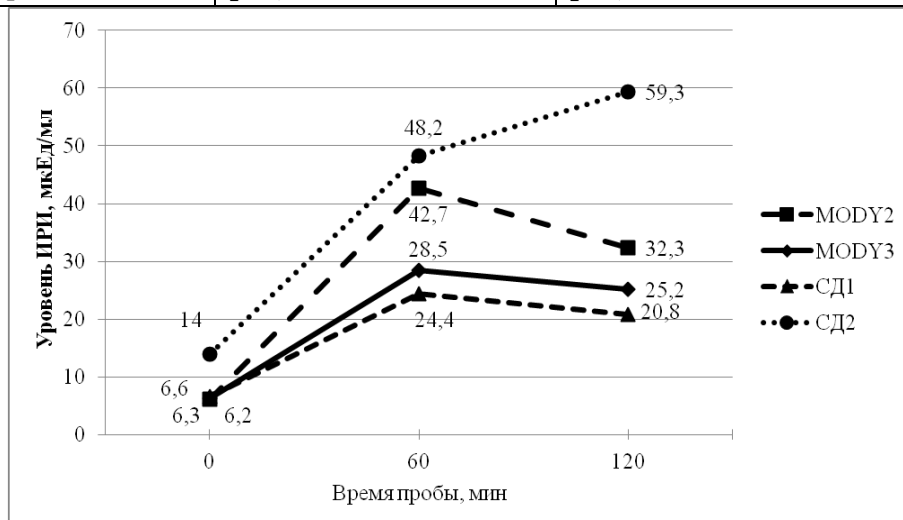


**Рисунок 12.** Уровень глюкозы натощак и в ходе нагрузки (в ммоль/л) при MODY2, MODY3, СД1 и СД2

**Таблица 12.** Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) при MODY2, MODY3, СД1 и СД2

		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 <sup>1,3</sup>		p=0,9	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,04</b>
p <sup>1,4</sup>		<b>p&lt;0,001</b>	p=0,3	p=0,06
p <sup>2,3</sup>		p=0,6	p=0,5	p=0,4
p <sup>2,4</sup>		<b>p&lt;0,001</b>	<b>p=0,009</b>	<b>p=0,004</b>

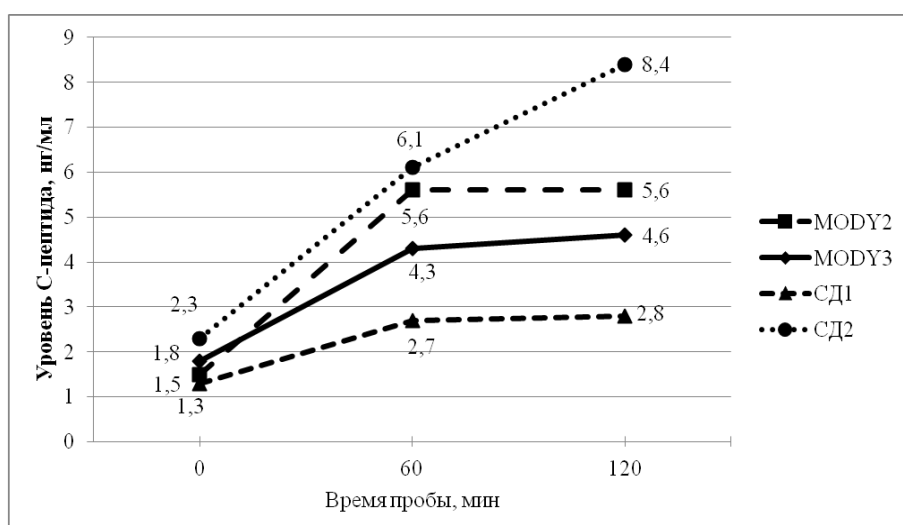


**Рисунок 13.** Секреция ИРИ (в мкЕд/мл) при MODY2, MODY3, СД1 и СД2

**Таблица 13.** 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 <sup>1,3</sup>		<b>0,01</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
p <sup>1,4</sup>		<b>0,001</b>	0,2	<b>0,04</b>
p <sup>2,3</sup>		<b>0,001</b>	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>
p <sup>2,4</sup>		<b>0,02</b>	0,1	0,1



**Рисунок 14.** Секреция С-пептида (в нг/мл) при MODY2, MODY3, СД1 и СД2

### Маркеры СД1 при MODY2 и MODY3

Частота и титр специфических панкреатических АТ при MODY2 и MODY3 не различались, поэтому данные были объединены. АТ (таблица 14) 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 14). При MODY были выявлены АТ в низком титре GAD и IA2, которых не было обнаружено при СД2.

**Таблица 14.** 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. Группами сравнения были пациенты с СД1 типа (данные вед. науч. сотрудника Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, к.м.н. Е.В. Титович) клинико-лабораторной ремиссии и пациенты с СД2 (данные науч. сотрудника Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, к.м.н И.А. Ереминой). HLA-гаплотипы высокого риска при MODY встречались реже (27,7%), чем при СД1 (78,2%), и сопоставимо с частотой при СД2 (5,5%), при этом HLA-генотипы высокого риска при MODY практически не встречаются (1,5%).

**Таблица 15.** HLA у пациентов с MODY, СД1 и СД2

	MODY (1)	СД1(2)	СД2 (3)	p <sup>1,2</sup>	p <sup>1,3</sup>
HLA-гаплотипы высокого риска	n=64 27,7%	n=559 78,2%	n=64 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



## 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  $\beta$ -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  $\beta$ -клеток с увеличением длительности заболевания. У детей с MODY2 выявлена пубертатная гиперинсулинемия, которая отсутствовала при MODY3.

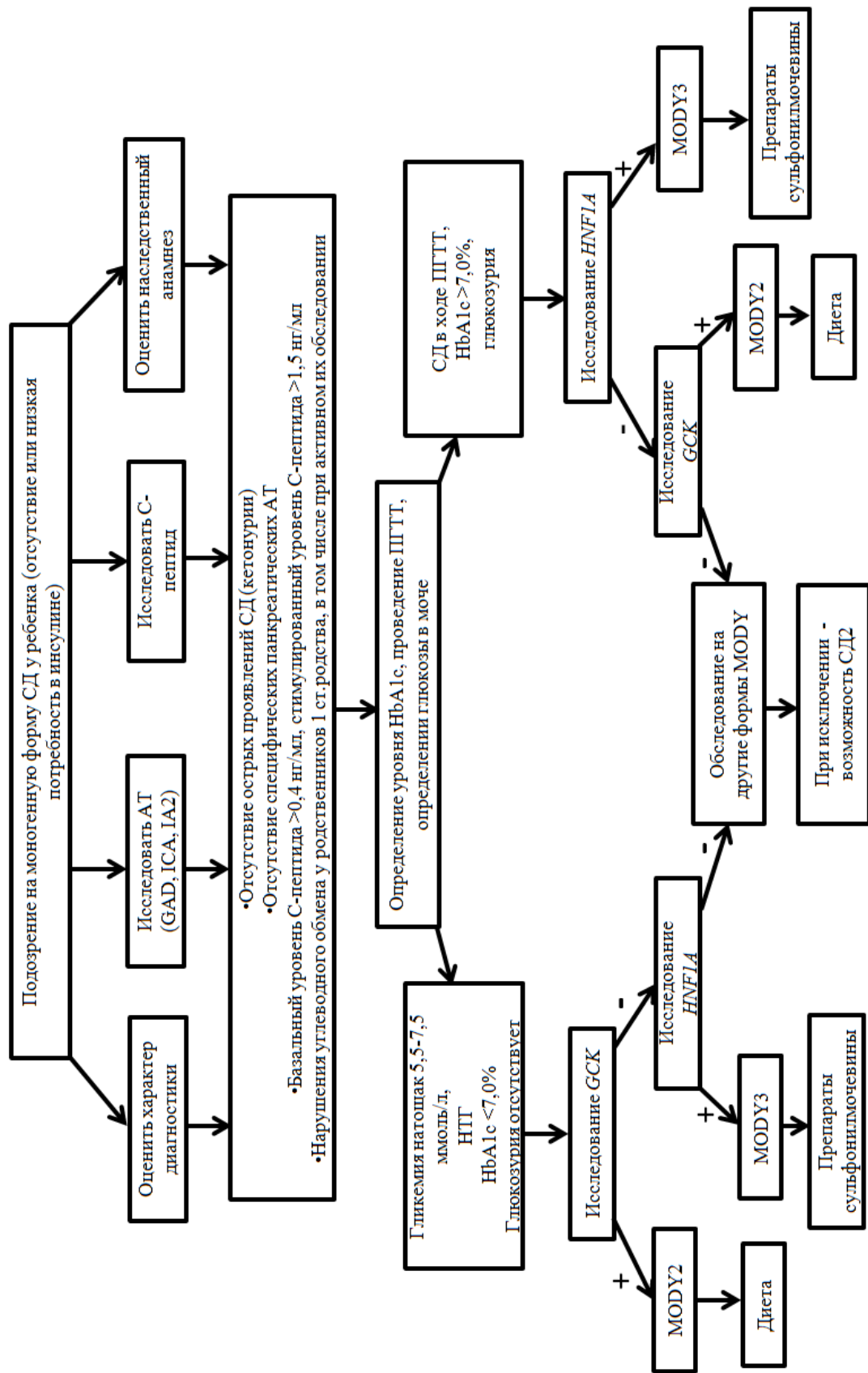
6. Ожирение наблюдалось у 5,9% пациентов с MODY2 и 40% пациентов с MODY3, инсулинорезистентность выявлена у 15% пациентов с MODY2 и MODY3. У детей с MODY2 в развитие инсулинорезистентности вносят вклад пубертатное снижение чувствительности к инсулину и избыток массы тела или ожирение, при MODY3 основной 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 *GSK*. 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 *GSK* 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 15. Алгоритм дифференциальной диагностики и терапевтической тактики MODY2 и MODY3**



## Список сокращений

GADA – аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе

HbA1c – гликированный гемоглобин

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

IA-2 – аутоантитела к тирозинфосфатазе

IAA – аутоантитела к инсулину

ICA – аутоантитела к  $\beta$ -клеткам

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

SDS — standard deviation score – стандартное отклонение

GCK – ген глюкокиназы

*HNFlA* – ген ядерного фактора гепатоцитов 1A

СМ - препарат сульфонилмочевины

НТГ - нарушение толерантности к глюкозе

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ДНК - дезоксирибонуклеиновая

АТ – специфические панкреатические аутоантитела

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИРИ – иммунореактивный инсулин

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ОХ – общий холестерин

ПССП – пероральный сахароснижающий препарат

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

ТГ – триглицериды

### Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Иванова О.Н., Петеркова В.А. MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетическое и клиничко-лабораторное исследование. // Проблемы эндокринологии. – 2015. - №3.-С.16-22.
2. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., Иванова О.Н., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О., Петеркова В.А., Дедов И.И. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России //Проблемы эндокринологии. – 2015. - №5.- С. 14-25
3. 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 .
4. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Иванова О.Н. MODY2 и MODY3 у детей и подростков //Сборник тезисов. VII Всероссийский диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». - 2015.- С. 205.
5. E.A. Sechko, L.I. Zilberman, O.N. Ivanova, T.L. Kuraeva, V.A. Peterkova. MODY-GCK and MODY-HNF1A in Children and Adolescents in Russian Population // 54 th Annual Meeting ESPE 2015, Barcelona. Horm Res Paediatr. – 2015. – VOL. 84. - suppl 1. – P. 182
6. L.Zilberman, E.Sechko, S. Sapunova, O.Ivanova, T. Kuraeva. Mody3 Early Identification and Diagnosis// 54 th Annual Meeting ESPE 2015, Barcelona. - Horm Res Paediatr. – 2015. – VOL. 84. - suppl 1. – P. 377
7. Зильберман Л.И., Сечко Е.А., Еремина И.А., Иванова О.Н., Кураева Т.Л. Полиморфизм клинической картины при MODY2 // Сборник тезисов. II всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии». – 2014.- С. 67.
8. Сечко Е.А., Зильберман Л.И., Иванова О.Н., Кураева Т.Л. MODY, связанный с мутацией гена *HNF1a* у детей и подростков // Сборник тезисов. II всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии». – 2014.- С. 408.
9. E.A. Sechko, L.I. Zilberman, O.N. Ivanova, T.L. Kuraeva, V.A. Peterkova. Clinical features of MODY-HNF1a in children and adolescents with obesity// EASD. – 2014. - P 362.
10. L. Zilberman, E. Sechko, V. Peterkova, T. Kuraeva, O. Ivanova. Clinical features of MODY2 in children and adolescents in Russian Federation// EASD. – 2014. - P 371.
11. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И. Функция  $\beta$ -клеток у детей и подростков с MODY2 и MODY3 в зависимости от возраста// Сборник тезисов. VII всероссийского конгресса эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результаты практического здравоохранения завтра». - 2016.