

Є.В. Глоба

НЕОНАТАЛЬНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ В УКРАЇНІ: СУЧАСНІ ДІАГНОСТИЧНІ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

В Україні поширеність цукрового діабету (ЦД) серед дітей щороку невпинно зростає, причому надто швидкими темпами – серед дітей до 6 років [1, 2]. 2013 року було зареєстровано 8629 дітей, віком до 18 років, хворих на ЦД (1,08 на 1000 дитячого населення), вперше діагноз було встановлено 1262 дітям, у тому числі віком до 1 року – 9 із них (0,02 на 1000 дітей до 1 року) [3].

До останнього часу практично всі випадки маніфестації ЦД у дітей зі специфічними симптомами, за наявності гіперглікемії, зниженого рівня С-пептиду відносили до ЦД 1-го типу з наступним призначенням інсулінотерапії. Але наразі стає зрозуміло, що далеко не всі випадки ЦД можна віднести до автоімунного. З розвитком молекулярної генетики з'явилася реальна можливість вивчення генетичних мутацій, що дозволяє в деяких випадках значно поліпшити перебіг захворювання шляхом відміни традиційної інсулінотерапії з призначенням пероральних цукрознижувальних препаратів. Йдеться зокрема про моногенний ЦД, а саме неонатальний ЦД (НЦД), а також MODY (діабет дорослого типу у молодих). За даними різних авторів, частота моногенного ЦД складає 1,5-10%, а отже можна прогнозувати, що кількість дітей із моногенним ЦД в Україні може становити 100-800 осіб, деякі з яких наразі необґрунтовано отримують інсулінотерапію.

Дітей, які захворіли на ЦД у віці до 6 місяців, заздалегідь можна віднести до групи, що найбільш ймовірно має моногенний діабет [4, 5], а відкриття активуючих мутацій у генах *KCNJ11* та *ABCC8*, що кодують АТФ-залежні субодиниці калієвих каналів (Kir6.2 та SUR1 відповідно), заслужено відносять до найбільш значущих досягнень сучасної медицини [6-9]. Терапевтична цінність їх відкриття полягає в тому, що більшість пацієнтів із такими мутаціями мають чутливість до лікування препаратами сульфанілсечовини, як і значно поліпшують глікемічний контроль [7, 10-13] без збільшення частоти гіпоглікемій [14-16]. Приблизно 20% дітей із такими мутаціями мають затримку психомоторного

розвитку з формуванням DEND (Delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes) або iDEND (intermediate, без судом) синдрому. За наявності DEND або iDEND синдромів вчасне призначення препаратів сульфанілсечовини, крім поліпшення глікемічного контролю, приводить і до поліпшення психомоторного розвитку дитини [17].

Метою цього дослідження було вивчення клінічних і молекулярно-генетичних особливостей неонатального діабету у дітей в Україні та оцінка ефективності використання препаратів сульфанілсечовини у пацієнтів із відповідними мутаціями.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Всеукраїнський реєстр дітей, хворих на ЦД, було створено 2002 року. Відповідно до його даних, в Україні сьогодні мешкає 46 дітей, які захворіли на НЦД у віці до 9 місяців. З числа цих пацієнтів для проведення обстеження було відібрано 42 дітей (91,3%), у 22 з них діагноз було встановлено у віці до 6 міс. (група 1), і у 20 – від 6 до 9 місяців (група 2). Хворим проводили комплексне обстеження, що включало дослідження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), С-пептиду, а також ретельне неврологічне обстеження.

Також у дітей вивчали такі показники, як маса тіла на час народження, добова доза інсуліну (ДДІ, ОД/кг) на час маніфестації ЦД, а також впродовж обстеження, родинний анамнез ЦД.

Усім дітям проведено молекулярно-генетичний аналіз генів *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*, *Glis3*, *GCK* та *EIF2AK3* відповідно до стандартних методик [7, 18-20]. Також із метою виявлення дуплікацій, ізодисомії та порушень метилування проводили аналіз 6q24 хромосоми з використанням стандартних специфічних методик [21, 22]. Якщо у дитини, яка захворіла у віці до 6 місяців, не було знайдено найчастіших мутацій НЦД, для дослідження використовували секвенатор наступного покоління [23] із визначенням всіх відомих генів НЦД. Молекулярно-генетичне дослідження проводили у Великій Британії на базі Інституту медико-біологічних і клінічних дослід-

жень ім. Ексетер, а також відділу генетики людини Університету Саутгемптона.

Статистичний аналіз проводили за допомогою комп'ютерної статистичної програми STATISTICA 5.0. Дані наведено у вигляді Me (25;75), де Me – медіана, 25;75 – інтерквартильні значення (25-а та 75-а перцентилі). Вірогідність різниці показників у вибірках оцінювали за допомогою критерію Вілкоксона для порівняння двох залежних вибірок, та U критерію Манна–Уїтні – для двох незалежних вибірок.

Автор декларує відсутність фінансової зацікавленості та конфлікту інтересів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

2013 року було зареєстровано 5 нових випадків НЦД у дітей, які захворіли у віці до 6 місяців, отже захворюваність на НЦД склала 1 на 103 460 дитячого населення віком до 18 років.

ДНК для генетичного дослідження було отримано від 42 пацієнтів (91,3%) із НЦД.

З 42 обстежених дітей, які захворіли у віці до 9 місяців, генетичну природу НЦД було підтверджено у 23 пацієнтів (54,8%), серед них було 7 пацієнтів із транзиторним НЦД (30,4%) і 16 (69,6%) – з перманентним.

Серед 22 дітей із маніфестацією НЦД у віці до 6 місяців (група 1) генетичні мутації було знайдено у 19 (86,4%): 3 випадки транзиторного НЦД з аномалією 6q24 хромосоми, 7 випадків міссенс-мутацій у гені *KCNJ11*, 4 випадки – у гені *ABCC8*, 2 випадки мутацій *EIF2AK3* і по 1 випадку мутацій *Glis3* та *INS/GCK* генів. У 3 дітей із цієї групи генетичну природу ЦД встановити не вдалося. Натомість у

групі 2 було знайдено генетичні мутації лише у 20% дітей: 1 випадок із мутацією у гені *KCNJ11* і 3 випадки з мутацією у гені *INS* (табл. 1).

Аналіз групи дітей із підтвердженими мутаціями генів *KCNJ11* або *ABCC8* показав, що такі діти мали вірогідно меншу масу тіла на час народження, більш ранній початок ЦД, а також вищий рівень С-пептиду порівняно з групою, де мутації знайти не вдалося ($p < 0,05$; табл. 2).

Після генетичної верифікації діагнозу всім дітям із мутаціями у генах *KCNJ11* і *ABCC8* призначали пероральну цукрознижувальну терапію препаратами сульфанілсечовини (глібенкламід) із цілковитою відміною інсулінотерапії відповідно до протоколу [24]. На підставі власного досвіду лікування цієї категорії дітей ми дещо модифікували існуючий протокол: спочатку ми відміняли інсулін короткої дії (а надалі – і тривалої дії), а також у дітей, які перебували на грудному вигодовуванні, збільшували частоту приймання глібенкламиду до 4-5 разів на добу (кожне годування). Надалі частоту зменшували до 2-3 разів протягом доби під контролем глікемії. Усім 11 пацієнтам із мутаціями генів *KCNJ11* і *ABCC8* інсулін було відмінено, а на тлі лікування глібенкламідом вже через 3 місяці відбулося значне поліпшення глікемічного контролю у таких дітей із вірогідним зниженням рівня HbA1c з 7,4 [6,9;8,9]% до 6,0 [5,5; 6,4]% ($p = 0,007$). Впродовж лікування добова доза препаратів сульфанілсечовини також знизилася з 0,7 [0,2; 0,75] мг/кг/добу до 0,4 [0,1; 0,6] мг/кг/добу через 3 місяці ($p > 0,05$). Жодних побічних реакцій у дітей на глібенкламід (у тому числі випадків гіпоглікемій) не спостерігалось.

Таблиця 1

Генетична характеристика мутацій у пацієнтів із неонатальним цукровим діабетом

Ген	Мутації	Група 1, n=22 (52,4%)	Група 2, n=20 (47,6%)
<i>Chr6q24</i>	Батьківська ізодисомія	3 (13,7%)	0
<i>KCNJ11</i>	p.R201C (n=3), p.R201H (n=2), p.G53D (n=1), p.V59M (n=1), p.E229K (n=1)	7 (31,8%)	1 (5%)
<i>ABCC8</i>	p.V324M/p.R1394L (компаундна гетерозиготна), p.I585T, p.I49F (n=2)	4 (18,2%)	0
<i>INS</i>	p.C96Y, p.G32S (n=2), p.L41P	1 (4,5%)	3 (15%)
<i>GLIS3</i>	p.P444fs/p.H647R	1 (4,5%)	0
<i>EIF2AK3</i>	p.E419fs/ p.G1010V (компаундна гетерозиготна), p.G1010V/p.G1010V (гомозиготна)	2 (9,1%)	0
<i>GCK</i>	p.E395X	1 (4,5%)	0
Без мутацій		3 (13,7%)	16 (80%)

Клінічна характеристика пацієнтів із неонатальним цукровим діабетом

Показник	Без мутацій (n=19)	Мутації <i>KCNJ11</i> або <i>ABCC8</i> (n=12)	p
Дівчатка/хлопчики, %	42/58	75/25	>0,05
Маніфестація НЦД від народження, дні	240 [227; 261]	90 [64; 132]	<0,001
Маса тіла, г	3250 [3035; 3500]	2765 [2575; 2890]	<0,01
ДДІ на час маніфестації НЦД, ОД/кг	0,65 [0,5; 0,9]	0,8 [0,4; 1,0]	>0,05
ДДІ під час обстеження, ОД/кг	0,7 [0,5; 0,9]	0,6 [0,2; 0,8]	>0,05
HbA1c, %	9,25 [8,0; 10,3]	7,5 [6,9; 10,0]	>0,05
C-пептид	0,04 [0,03; 0,05]	0,17 [0,06; 0,6]	0,005
Неврологічні розлади	1 (5,2%)	4 (36,4%)	>0,05
Родинний анамнез ЦД	6 (31,6%)*	3 (25%)**	>0,05

Примітки: * – у родинному анамнезі ЦД 1-го типу; ** – у родинному анамнезі ЦД 1-го або 2-го типу у матері та дітей.

Захворюваність дітей на НЦД в Україні подібна до його частоти в інших європейських країнах, зокрема у Німеччині (1: 89000 [25]) та Італії (1:90000 [26]). Оскільки перманентний НЦД складає близько 50% від усіх випадків НЦД, частота цієї патології, виявлена нами в Україні, також подібна до частоти перманентного НЦД в Європі (1:260000 у Великій Британії, Нідерландах і Польщі [27], 1:210000 – в Італії [28] та 1:214000 дитячого населення – у Словенії [29]). Вища захворюваність на НЦД спостерігається у країнах з високою частотою споріднених шлюбів [30].

В Україні серед дітей із НЦД мутації генів, що кодують АТФ-залежні калієві канали, виявилися найчастішою його причиною (52,2%). Лікування глібенкламідом після відміни інсулінотерапії було успішним в усіх пацієнтів із НЦД, у тому числі у дорослих хворих із підтвердженим НЦД. В однієї дитини, яка захворіла на НЦД у віці до 6 місяців, генетичний аналіз показав, що виявлену у неї мутацію (*KCNJ11*, р.Р201Н) було успадковано від матері, яка також захворіла на НЦД у віці до 6 місяців, і отримувала інсулінотерапію протягом 28 років. Встановлення генетичного діагнозу НЦД дозволило відмінити інсулін як дитині, так і її матері, з наступним значним поліпшенням глікемічного контролю на тлі приймання глібенкламіду. Цей факт підкреслює надзвичайну важливість проведення генетичного тестування пацієнтів будь-якого віку з НЦД.

У 3 пацієнтів, які мали тяжкі синдроми DEND або iDEND із мутаціями *ABCC8* р.V324M/р.R1394L та р.I49F (двоє дітей – брат і сестра), протягом першого року лікування не спостерігалось поліпшення пси-

хомоторного розвитку. Це може бути пов'язано з тим, що лікування глібенкламідом хворого з мутацією *ABCC8* р.V324M/р.R1394L було розпочато надто пізно (у віці 5 років), а дітям із мутацією р.I49F було призначено надто низьку дозу глібенкламіду ($\leq 0,1$ мг/кг/добу), оскільки НЦД мав транзиторний характер. Також слід зазначити, що тестування обох батьків хворих із мутацією р.I49F (брата та сестри) не виявило носія мутації. Це свідчить, що один із батьків може мати мозаїцизм, і для підтвердження наявності у них мутації, крім зразків крові, необхідно проводити дослідження інших біологічних матеріалів (сім'яної рідини, ооцитів, букальних клітин, фібробластів тощо).

Значний період застосування молекулярно-генетичного аналізу надає інформацію про асоціацію певного виду генетичної мутації з певним фенотипом. Зокрема, мутації у гені *KCNJ11* р.G53D або р.V59M зазвичай асоціюють із наявністю синдромів DEND або iDEND [12, 31-34], проте у наших пацієнтів із такими мутаціями (віком 3 і 8 років відповідно) досі відсутня затримка психомоторного розвитку. Це свідчить про широку клінічну варіативність певних видів мутацій.

Використання для генетичної діагностики секвенатора наступного покоління асоціюють з надзвичайно високою ефективністю цього методу, оскільки він дає можливість проводити в одному тесті одночасно аналіз багатьох генів моногенного діабету. Sanger секвенатор проводить діагностику лише за одним геном, крок за кроком, відповідно до фенотипу та клінічних ознак. У 2 дітей із маніфестацією НЦД у віці до 6 місяців діагностика за

допомогою Sanger секвенатора не виявила мутацій у генах *KCNJ11*, *ABCC8* та *INS*. Застосування секвенатора наступного покоління дозволило виявити мутації у гені *EIF2AK3*, який пов'язують із синдромом Волкотт-Раллісона (Wolcott-Rallison). Цей синдром асоціюють із перманентним НЦД, епіфізарною дисплазією, остеопенією, затримкою росту та розумового розвитку, гіпотиреозом, нирковою та печінковою недостатністю [35, 36]. Слід зазначити, що на момент тестування обидві дитини не мали жодних клінічних ознак цього синдрому, отже генетична діагностика за допомогою секвенатора наступного покоління дозволяє проводити вчасну діагностику різних генетичних синдромів, асоційованих із НЦД, із можливістю прогнозування та запобігання ймовірним ускладненням хвороби у майбутньому.

ВИСНОВКИ

1. В Україні захворюваність на НЦД є подібною до захворюваності в країнах Європи.
2. Найчастішою причиною НЦД є мутації генів, що кодують АТФ-залежні калієві канали.
3. Припинення інсулінотерапії та початок лікування препаратами глібенкламіду в усіх пацієнтів із мутаціями *KCNJ11* або *ABCC8* супроводжувалось значним поліпшенням глікемічного контролю.
4. Застосування секвенатора наступного покоління дозволяє поліпшити виявлення генетичних мутацій, притаманних НЦД, а також встановити синдромальний діагноз навіть тоді, коли пацієнт ще не має його типових клінічних ознак.
5. Кожній дитині з маніфестацією ЦД у віці до 9 місяців слід проводити молекулярно-генетичну діагностику НЦД.
6. Лікування глібенкламідом дітей, у яких підтверджено перманентний НЦД, значно поліпшує глікемічний контроль, що може сприяти відсутності розвитку гострих і хронічних ускладнень ЦД у майбутньому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зелінська Н.Б. Статистика цукрового діабету в дітей в Україні (аналіз та прогноз) / Н.Б. Зелінська, Є.В. Глоба, Н.Л. Погадаєва // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2013. – № 1 (42). – С. 80-83.
2. Статистика цукрового діабету у дітей України в таблицях і графіках / Під ред. Н.Б. Зелінської. – К.: РВХ «ФЕРЗЬ», 2013. – 16 с.
3. Статистичний довідник дитячого ендокринолога за 2013 рік (Головні ред. Терещенко А.В, Голубчиков М.В.). – Київ, 2014. – 100 с.
4. *Iafusco D, Stazi MA, Cotichini R et al.* Permanent diabetes

- mellitus in the first year of life. *Diabetologia*: 2002: 45798-804.
5. *Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE et al.* HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes undertheage of 6 months. *Diabetes*: 2006: 55: P. 1895-8.
6. *Hutchinson JH, Keay AJ, Kerr MM.* Congenital temporary diabetes mellitus. *BMJ* 2: 1962: 436-440.
7. *Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF et al.* Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004: 350 (18): 1838-49.
8. *Hattersley AT, Ashcroft FM.* Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005: 54 (9): 2503-13.
9. *Ashcroft FM, Harrison DE, Ashcroft SJ.* Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic beta-cells. *Nature* 1984: 312: 446-448.
10. *Klupa T, Edghill EL, Nazim J et al.* The identification of a R201H mutation in *KCNJ11*, which encodes Kir6.2, and successful transfer to sustained-release sulphonylurea therapy in a subject with neonatal diabetes: evidence for heterogeneity of betacell function among carriers of the R201H mutation. *Diabetologia* 2005: 48: 1029-1031.
11. *Zung A, Glaser B, Nimri R, Zadik Z.* Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to anactivating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2004: 89: 5504-5507.
12. *Sagen JV, Raeder H, Hathout E et al.* Permanent neonatal diabetes due to mutations in *KCNJ11* encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004: 53: 2713-2718.
13. *Zwaveling-Soonawala N, Hagebeuk EE, Slingerland AS, Ris-Stalpers C, Vulsma T, Van Trotsenburg AS.* Successful transfer to sulfonylurea therapy in an infant with development aldelay, epilepsy and neonatal diabetes (DEND) syndrome and a novel *ABCC8* gene mutation. *Diabetologia* 2011: 54 (2): 469-71.
14. *Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Iotova V, Slingerland AS, Shield J, Robert JJ, Holst JJ, Clark PM, Ellard S, Søvik O, Polak M, Hattersley AT.* Neonatal Diabetes International Collaborative Group: Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006: 355: 467-477.
15. *Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, Shields BM et al.* Neonatal Diabetes International Collaborative Group: Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylureareceptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care* 2008: 31: 204-209.
16. *Klupa T, Skupien J, Mirkiewicz-Sieradzka B, Gach A et al.* Efficacy and safety of sulfonylurea use in permanent neonatal diabetes due to *KCNJ11* gene mutations: 34-month median follow-up. *Diabetes Technol Ther* 2010: 12: 387-391.
17. *Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ.* Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome o

- fintermediate development delay, early-onset generalized epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia* 2006; Nov; 49 (11): 2559-63.
18. *Stoy J et al.* Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *PNAS* 2007; 104 (38): 15040-4.
 19. *Proks P, Arnold AL, Bruining J, Girard C, Flanagan SE et al.* A heterozygous activating mutation in the sulphonylurea receptor SUR1 (ABCC8) causes neonatal diabetes. *Hum Mol Genet.* 2006; 1: 793-800.
 20. *Borowiec M, Hrytsuk I, Antosik K et al.* Novel complex mutations in GLIS3 gene cause neonatal diabetes and congenital hypothyroidism. *Pediatric Diabetes* 2012; 13 (17): 66.
 21. *Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC et al.* Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1359-1366.
 22. *Mackay DJ, Temple IK, Shield JP, Robinson DO.* Bisulphite sequencing of the transient neonatal diabetes mellitus DMR facilitates a novel diagnostic test but reveals no methylation anomalies in patients of unknown etiology. *Hum Genet* 2005; 116: 255-261.
 23. *Ellard S, Lango Allen H, De Franco E, Flanagan S et al.* Improved genetic testing for monogenic diabetes using targeted next-generation sequencing. *Diabetologia* 2013; 56: 1958-1963.
 24. *Hattersley A, Pearson E.* Transferring patients with diabetes due to Kir6.2 mutation from insulin to sulphonylureas. *Diabetes Genes* [online], <http://www.diabetesgenes.org/content/transferring-patients-diabetes-due-Kir6.2-mutation-insulin-sulphonylureas> (2011).
 25. *Grulich-Henn J, Wagner V, Thon A et al.* Entities and frequency of neonatal diabetes: data from the diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabet Med* 2010; 27: 709-712.
 26. *Iafusco D, Massa O, Pasquino B, Colombo C et al.* Early Diabetes Study Group of ISPED. Minimal incidence of neonatal/infancy onset diabetes in Italy: 1:90,000 live births. *Acta Diabetol* 2012; 49(5): 405-8.
 27. *Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE, Bruining GJ et al.* Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. *Diabetologia* 2009; 52: 1683-5.
 28. *Russo L, Iafusco D, Brescianini S, Nocerino V, Bizzarri C. et al.* Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients. *Diabetologia* 2011; 54: 1693-1701.
 29. *Stanik J, Gasperikova D, Paskova M, Barak L et al.* Prevalence of permanent neonatal diabetes in Slovakia and successful replacement to insulin with sulphonylurea therapy in KCNJ11 and ABCC8 mutation carriers. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1276-82.
 30. *Habeb AM, Al-Magamsi MSF, Eid IM, Ali MI, Hattersley AT et al.* Incidence, genetics, and clinical phenotype of permanent neonatal diabetes mellitus in north west Saudi Arabia. *Pediatric Diabetes* 2012; 13: 499-505.
 31. *Flanagan SE, Edghill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT.* Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia* 2006; 49: 1190-1197.
 32. *Massa O, Iafusco D, D'Amato E et al.* KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005; 25: 22-127.
 33. *Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K et al.* Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004; 53: 2719-2722.
 34. *Naylor R, Greeley Siri Atma, Bell G, Philipson L.* Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation* 2011; 2 (3): 158-59.
 35. *Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Тимович Е.В., Петеркова В.А.* Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет.* – 2011. – № 1. – С. 20-27.
 36. *Global IDF/ISPAD Guideline for diabetes in childhood and adolescence.* *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 1-210.

РЕЗЮМЕ

Неонатальний цукровий діабет в Україні: сучасні діагностичні та терапевтичні можливості
Є.В. Глоба

Мета роботи. Оскільки в Україні не проводилося вивчення неонатального діабету, досліджено генетичну етіологію неонатального цукрового діабету у дітей, які захворіли у перші 9 місяців життя.

Матеріали та методи. Використано дані Всеукраїнського реєстру дітей, хворих на цукровий діабет, з метою встановлення кількості пацієнтів із неонатальним діабетом. Генетичне дослідження проведено у 42 пацієнтів із 39 сімей із перманентним або транзиторним діабетом, який було діагностовано в перші 6 місяців життя (n=22), та у пацієнтів із перманентним діабетом, які захворіли у віці від 6 до 9 місяців (n=20). Мутації ідентифікували за допомогою Sanger секвенатора, а також секвенатора наступного покоління, також вивчали метилування у регіоні 6q24 хромосоми.

Результати та обговорення. 2013 року захворюваність на неонатальний діабет склала 1 на 103460 дитячого населення. Ми підтвердили генетичну етіологію у 23 із 42 пацієнтів (55%) з маніфестацією діабету до 9 місяців, причому частота підтверджених мутацій була вищою у дітей із маніфестацією діабету до 6 місяців (86%) порівняно з тими дітьми, які захворіли у віці від 6 до 9 місяців (20%). Мутації генів, що кодують АТФ-залежні калієві канали, були найчастішою причиною неонатального діабету (52%). Усіх 11 пацієнтів із цими мутаціями було успішно переведено з інсуліну на препарати сульфанілсечовини з вірогідним поліпшенням глікемічного контролю через 3 місяці лікування.

Рівень HbA1c знизився з 7,4% [6,9-8,9] до 6,0% [5,5-6,4] через 3 місяці після переведення на глібенкламід ($p=0,006$).

Висновки. Генетичне обстеження дітей із неонатальним діабетом підтвердило, що його найчастішою причиною є мутації генів, які кодують АТФ-залежні калієві канали. У дітей із цими мутаціями лікування глібенкламідом привело до істотного поліпшення глікемічного контролю.

Ключові слова: неонатальний цукровий діабет, генетика, мутації, лікування, препарати сульфанилмочевини.

РЕЗЮМЕ

Неонатальный сахарный диабет в Украине: современные диагностические и терапевтические возможности
Е.В. Глоба

Цель работы. Поскольку в Украине не проводилось изучение неонатального диабета, исследовали генетическую этиологию неонатального сахарного диабета у детей с началом заболевания в первые 9 месяцев жизни.

Материалы и методы. Использовали данные Всеукраинского реестра детей, больных сахарным диабетом, чтобы установить количество пациентов с неонатальным диабетом. Генетическое исследование проведено у 42 пациентов из 39 семей с перманентным или транзиторным диабетом, диагностированным в первые 6 месяцев жизни ($n=22$), и у пациентов с перманентным диабетом, заболевших в возрасте от 6 до 9 месяцев ($n=20$). Мутации были идентифицированы с помощью Sanger секвенатора, а также секвенатора следующего поколения, и изучено метилирование в регионе 6q24 хромосомы.

Результаты и обсуждение. В 2013 году заболеваемость неонатальным диабетом составила 1 на 103460 детского населения. Подтверждена генетическая этиология у 23 из 42 пациентов (55%) с манифестацией диабета до 9 месяцев, при этом частота подтвержденных мутаций была выше у детей с манифестацией диабета до 6 месяцев (86%) по сравнению с теми, которые заболели в возрасте от 6 до 9 месяцев (20%). Мутации генів, кодуючих АТФ-зависимые калиевые каналы, были наиболее частой причиной неонатального диабета (52%). Все 11 пациентов с этими мутациями были успешно переведены с инсулина на препараты сульфанилмочевини с достоверным улучшением гликемического контроля через 3 месяца лечения. Уровень

Дата надходження до редакції 16.02.2015 р.

HbA1c снизился с 7,4% [6,9-8,9] до 6,0% [5,5-6,4] через 3 месяца после перевода на глібенкламід ($p=0,006$).

Выводы. Генетическое обследование детей с неонатальным диабетом подтвердило, что его наиболее частой причиной являются мутации генів, кодирующих АТФ-зависимые калиевые каналы. У детей с этими мутациями лечение глібенкламідом привело к достоверному улучшению гликемического контроля.

Ключевые слова: неонатальный сахарный диабет, генетика, мутации, лечение, препараты сульфанилмочевини.

SUMMARY

Neonatal diabetes in Ukraine: modern diagnostic and therapeutic approaches
E. Globa

Purpose. Neonatal diabetes has not previously been studied in the Ukraine. In this study we investigated the genetic a etiology in patients with onset of diabetes mellitus during the first 9 months of life.

Materials and methods. We established a Pediatric Diabetes Register to identify patients diagnosed with diabetes before 9 months of age. Genetic testing was undertaken for 42 patients from 39 families with permanent or transient diabetes diagnosed within the first 6 months of life ($n=22$) or permanent diabetes diagnosed between 6 and 9 months ($n=20$). We identified mutations by Sanger sequencing, next generation sequencing or by methylation analysis of the 6q24 region.

Results. In 2013 the incidence of neonatal diabetes in the Ukraine was 1 in 103460. We determined the genetic etiology in 23 of 42 (55%) patients diagnosed with diabetes before 9 months; 86% of the patients diagnosed in the first 6 months and 20% of those diagnosed between 6-9 months. KATP channel mutations were most common, accounting for 52% of cases with a genetic diagnosis. All 11 patients with KATP channel mutations were able to transfer from insulin to sulfonylureas. Median HbA1c decreased from 7.4% [6.9-8.9] to 6.0% [5.5-6.4] 3 months after transfer ($p=0.006$).

Conclusions. Genetic testing for patients identified through the Ukrainian Pediatric Diabetes Register identified activating *KCNJ11* and *ABCC8* mutations as the most common cause of neonatal diabetes. Transfer to sulfonylureas improved glycaemic control in all 11 patients.

Key words: neonatal diabetes mellitus, genetics, mutations, treatment, sulfonylurea.