

УДК 616.379-008.64:616-08-035:616-039.73: 575.162

DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.24026/1818-1384.3\(59\).2017.110893](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(59).2017.110893)**МОНОГЕННИЙ ДІАБЕТ В УКРАЇНІ: ГЕНИ, ФЕНОТИП, ЛІКУВАННЯ****Є.В. Глоба, Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко***Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ***ВСТУП**

В той час як захворюваність на цукровий діабет 1 типу (ЦД1) та 2 типу (ЦД2) у дітей зростає внаслідок впливу різних чинників навколишнього середовища, частота нових випадків моногенного діабету, а саме MODY (діабету дорослого типу у молодих), збільшується завдяки широкому впровадженню сучасних діагностичних можливостей, включаючи генетичне дослідження.

За даними статистики МОЗ України у 2016 році було зареєстровано 8847 дітей, хворих на ЦД, віком до 18 років, що становило 11,62 на 10 000 дитячого населення (1 випадок хвороби на 861 дітей), і їх кількість зросла порівняно з 2007 роком до 7931 (9,3 на 10 000 населення, або 1 хворий на 1076 дітей) [1]; кількість дітей віком 0-17 років з ЦД2 в 2016 році склала 38 осіб (1 на 200369). Станом на 2016 рік в Україні зареєстровано 50 випадків неонатального цукрового діабету (1 на 152280), яким було проведено молекулярно-генетичне дослідження [2], однак поширеність MODY в Україні залишається значною мірою невизначеною через відсутність загальнонаціонального скринінгу на діабет-асоційовані автоантитіла та обмеженого доступу до молекулярно-генетичного тестування.

MODY є найпоширенішою формою моногенного діабету, що в країнах Європи становить приблизно 1-5% дитячого діабету [3-7]. Отже, очікувана кількість пацієнтів з MODY в Україні становить близько 400 дітей, багатьом з яких, ймовірно, помилково діагностовано ЦД1 або ЦД2 типу, та які отримують невідповідне лікування [8-9].

Доведено, що гетерозиготні мутації у чотирьох генах викликають 95% випадків MODY [7, 10]. Ці

гени кодують гепатоцитарний нуклеарний фактор 4 альфа (HNF-4 alfa, HNF4A), глюкокіназу (GCK), нуклеарний фактор 1 альфа (HNF-1 alfa, HNF1A) і гепатоцитарний нуклеарний фактор 1 бета (HNF-1 beta, HNF1B) [11-12]. Інші мутації в PDX1, NEUROD1, CEL, ABCC8, KCNJ11, INS, BLK, PAX4, INSR, PAX6, GATA6, LMNA, PPARC та мітохондріальні мутації m.3243A>G є рідкісними причинами моногенного діабету [13-20].

Гетерозиготні мутації в гені GCK спричиняють порушення активності глюкокінази, що призводить до стабільної легкої гіперглікемії, яка зазвичай не потребує лікування [21]. Хронічні мікро- та макросудинні ускладнення ЦД зустрічаються рідко [21-23]. Мутації в гені HNF1A є причиною прогресуючого дефекту секреції інсуліну, і такі хворі чутливі до лікування препаратами сульфонілсечовини [11, 24-27], що найчастіше призводить до поліпшення глікемічного контролю порівняно з іншими варіантами лікування ЦД. Діабетична ретинопатія та нефропатія є частими ускладненнями цього виду діабету [21, 28-30]. Пацієнти з MODY, який викликаний мутаціями в гені HNF4A, мають аналогічний попередньому (HNF1A) фенотип, зокрема чутливість до лікування препаратами сульфонілсечовини [24, 31-32]. У цих пацієнтів також підвищений ризик виникнення мікро- та макросудинних ускладнень. Мутації в гені HNF1B найчастіше асоціюють з такими позапанкреатичними проявами, як кісти в нирках (RCAD-синдром – ниркові кісти та цукровий діабет), аномалії сечостатевої шляхів, підвищення печінкових проб тощо, проте такі мутації також можуть призводити ізолювано до MODY або

Глоба С.В., к.мед.н., провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринології, E-mail: ie.globa@i.ua;
Зелінська Наталя Борисівна, д. мед. н., ст. н. с., завідувач відділу дитячої ендокринології; Шевченко Ірина
Юрївна, к.мед.н., старший співробітник відділу дитячої ендокринології

захворювань нирок [28, 33-35].

Генетичне тестування на MODY не може бути застосоване як скринінг для усіх пацієнтів з ЦД1 або ЦД2 з причини його високої вартості [36]. Тому дуже важливо проводити чіткий клінічний відбір пацієнтів, які є підозрілими на MODY. Клінічна характеристика пацієнтів, що підлягають тестуванню на MODY включає: молодий вік на момент маніфестації ЦД (як правило, до 35 років), а також відсутність діабет-асоційованих автоантитіл (автоантитіл до тирозинфосфатази (IA-2A), до глютаматдекарбоксилази (GAD), та транспортеру цинку 8 (ZNT8)) та сімейний анамнез діабету з аутосомно-домінантним типом успадкування [8, 10].

Проте, також описані *de novo* мутації в генах GCK, HNF1A та HNF4A, що складають до 7% випадків MODY [37]. Вилучивши критерій сімейного анамнезу діабету, можна збільшити показник виявлення MODY внаслідок *de novo* мутацій, але це призведе до збільшення кількості негативних тестів.

Метою даного дослідження, яке проведене вперше в Україні, було визначення генетичної причини MODY в обстеженій групі хворих з клінічною підозрою на MODY та аналіз зміни виду лікування таких пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пацієнти

Для генетичного тестування були відібрані пацієнти, яким раніше був діагностований ЦД1 або ЦД2, які мали негативні автоантитіла (GAD, IA-2 та ZNT8) та клінічну підозру на MODY. Нами було обстежено 51 пацієнта із 48 сімей, вік яких на момент діагностування ЦД був від 9 місяців до 25 років. Всі пацієнти відповідали сучасним діагностичним критеріям MODY [10], за винятком позитивного сімейного анамнезу діабету з аутосомно-домінантним типом успадкування. Тільки 53% пробандів мали сімейний анамнез ЦД (родичів з ЦД як мінімум першої лінії спорідненості). Всі батьки пацієнтів, які були клінічно здорові, пройшли випадкове вимірювання рівня глюкози в крові (ГК), після чого, за нормальних значень, їм проводили стандартний глюкозотолерантний тест (ГТТ) або тест із харчовим навантаженням (ТХН).

Генетичне тестування

Зразки ДНК 51 хворого були протестовані в одній з двох європейських лабораторій, що проводять генетичне тестування на MODY: у відділенні педіатрії 2-го медичного факультету, університету Чарльза на базі Університетської лікарні Мотол у Чеській

Республіці та Лабораторії молекулярної генетики Royal Devon & Exeter NHS Hospital, Великобританія.

Секвенування генів HNF1A (референсна послідовність NM_000545.5) та HNF4A (NM_175914.4) проводили для 24 пробандів, за допомогою Sanger секвенування. Одинадцять з цих пробандів мали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) <7.5% і пройшли тестування для пошуку мутацій в гені GCK (NM_000162.3). П'ять з цих пробандів мали клінічні ознаки, що свідчать про варіант HNF1B (NM_000458.3), для визначення якого використовували метод MLPA (MRC Holland, Netherlands). Нарешті, у 5 пацієнтів після аналізу генів GCK, HNF1A, HNF4A та HNF1B, в яких не виявили мутацій, був досліджений ген INS (NM_000207.2).

Таргетне секвенування наступного покоління (tNGS) відомих генів моногенного діабету, а саме ABCC8, GATA6, GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, INS, KCNJ11, NEUROD1, PAX6, PDX1, LMNA, PPARG, INSR та m.3243A>G (MIDD), було виконано у решти 27 непов'язаних пробандів із використанням методу, описаного раніше [38].

Статистичний аналіз

Дані наведено у вигляді Me (25;75), де Me – медіана і 25;75 – інтерквартильні значення (25-а та 75-а перцентилі). Для порівняльної статистики було використано U тест Манна-Уїтні та точний тест Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Генетична діагностика підтвердила наявність MODY у 24 з 51 обстеженої особи (47% випадків), або у членів 21 сім'ї з 48 обстежених сімей (44%) (табл. 1).

В результаті генетичного дослідження було з'ясовано, що найбільш частими мутаціями в хворих з MODY є мутації в гені HNF1A (37,5%) та гені GCK (29,2% пацієнтів) (таблиця 2).

Також було проведене подальше генетичне тестування батьків, братів та/або сестер в 10 з 21 сім'ї пробандів з генетичним діагнозом MODY. У 8 сім'ях генетичний варіант, що спричинив хворобу, був успадкований від батьків, але в 2 сім'ях (20%) варіант визначено як *de novo*, оскільки мутацій не було виявлено у жодного з батьків. З них у чотирьох сім'ях в батьків з мутаціями за даними ГТТ/ТХН не було виявлено порушень вуглеводного обміну, а у двох сім'ях вперше діагностовано порушення толерантності до глюкози (ПТГ) та ЦД2.

Десять пацієнтів з HNF1A/HNF4A та ABCC8 MODY змогли досягти оптимального глікемічного контролю в результаті лікування препаратами

Таблиця 1

Клінічні характеристики пацієнтів, які були обстежені на MODY і в яких були виявлені чи відсутні мутації в генах, що призводять до MODY

Характеристики	Відсутність мутацій (n=27)	Наявність мутацій (n=24)	P
Вік маніфестації ЦД (роки)	6,8 [2,8; 10,0]	12,9* [5,5; 15,0]	*p=0,01
Маса тіла при народженні (грами)	3500 [3100; 3700]	3500 [3400; 3890]	
ГК при маніфестації ЦД (ммоль/л)	18,3 [12,0; 24,4]	10,35* [7,3; 17,2]	*p=0,03
ДДІ при маніфестації ЦД (ОД/кг)	0,35 [0,0; 0,8]	0,0* [0,0; 0,03]	*p=0,0002
ДДІ під час обстеження (ОД/кг)	0,5 [0,25; 0,7]	0,0* [0,0; 0,2]	*p=0,0001
HbA1c (%)	7,3 [6,2; 8,6]	7,4 [6,5; 8,4]	
C-пептид (нг/мл)	0,5 [0,2; 0,9]	0,8* [0,6; 1,4]	*p=0,03
Поточна терапія (дієта / ПЦЗ / інсулін)	6/1/21	10/8/8	
Родичі з ЦД першого ступеню спорідненості	9 (33,3%)	18 (75%)	*p=0,0047

Примітки: ДДІ – добова доза інсуліну; ПЦЗ – пероральні цукрознижувальні засоби

Таблиця 2

Генетичні причини MODY в Україні

Гени	HNF1A	HNF4A	GCK	HNF1B	ABCC8	INS	WFS1
Кількість пацієнтів (n=24)	9 (37,5%)	2 (8,3%)	7 (29,2%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)

сульфонілсечовини (гліклазид / глібенкламід / гліметіпід), яке підбиралося індивідуально в залежності від особливостей глікемічного профілю пацієнта (табл. 3). В деяких випадках пацієнти спочатку потребували додаткової терапії інгібітором дипептилпептидази-4 (сітагліптин), який в подальшому був успішно відмінений. Після трьох місяців лікування препаратами сульфонілсечовини середній рівень HbA1c достовірно знизився з 7,9% [7,5-8,4] до 6,3% [5,9-6,7] (p=0,0001) (табл. 3).

Матері двох пробандів, в яких спочатку було

визначено діагноз ЦД1, але після генетичного обстеження підтверджено MODY, також змогли припинити інсулінотерапію після понад 10 років такої терапії, і на тлі прийому препаратів сульфонілсечовини вони також досягли задовільного глікемічного контролю.

Серед семи пацієнтів з MODY внаслідок мутацій в гені GCK (GCK MODY) двоє (28,5%), у яких спочатку було визначено ЦД2, змогли відмінити необґрунтоване лікування ПЦЗ без подальшого погіршення глікемічного контролю.

Зміна терапії у пацієнтів з MODY внаслідок мутацій HNF1A/HNF4A та ABCC8 *

№	Ген	Варіант	Вік при переводі	Терапія перед переводом на препарати сульфонілсечовини	Стартова доза (мг/добу)	Доза ПЦЗ через 3 міс. (мг/добу)	НьА1с до переводу (%)	НьА1с через 3 місяці терапії (%)	Побічні ефекти
1	HNF1A	p.Gly292fs	13	Метформін 500 мг	Гліклазид 30 мг/добу	Глібенкламід 5 мг/добу + сітагліптин 50 мг/добу	7,6	6,3	Постпрандіальна гіперглікемія після використання гліклазиду 90 мг/добу
2	HNF1A	p.Cys236Tyr	16	Інсулін 0,3 Од/кг/добу + ПЦЗ (сітагліптин 50 мг/добу, метформін 1500 мг/добу)	Гліклазид 30 мг/добу	Гліклазид 30 мг/добу	8,4	6,8	-
3	HNF1A	p.Arg229*	14	Інсулін 0,5 Од/кг/добу + ПЦЗ (сітагліптин 50 мг/добу, метформін 1000 мг/добу)	Гліклазид 30 мг/добу	Глібенкламід 7,5 мг/добу + сітагліптин 25 мг/добу	8,2	6,7	Постпрандіальна гіперглікемія після використання гліклазиду 90 мг/добу
4	HNF1A	p.Gln541*	17	Інсулін 0,3 Од/кг/добу	Гліклазид 30 мг/добу	Гліметірид 0,5 мг/добу	6,8	5,8	Гіпоглікемії при вживанні гліклазиду 15 мг/добу
5	HNF1A	p.Pro379fs	16	Метформін 1000 мг	Гліклазид 30 мг/добу	Гліклазид 30 мг/добу	8,4	6,1	-
6	HNF1A	c.326+4A>G	17	Метформін 1000 мг, сітагліптин 50 мг/добу	Гліклазид 30 мг/добу	Гліклазид 30 мг/добу	8,9	6,6	-
7	HNF1A	p.H143Y	15	Інсулін 0,03 Од/кг/добу	Гліметірид 1 мг/добу	Гліметірид 1 мг/добу	7,5	6,2	-
8	HNF4A	p.Arg311Cys	15	Дієта	Гліклазид 30 мг/добу	Гліклазид 30 мг/добу	8,8	7,5	-
9	HNF4A	p.Leu191fs	17	Метформін 1500 мг	Гліклазид 30 мг/добу	Гліклазид 60 мг/добу	7,2	5,9	-
10	ABCC8	p.R1380P	23	Інсулін 0,2 Од/кг/добу	Гліклазид 30 мг/добу	Гліметірид 0,5 мг/добу	7,9	5,8	Гіпоглікемії при вживанні гліклазиду 15 мг/добу

Примітка. * Пацієнти з мутаціями HNF1A p.Gly292fs і p.P447L, та ABCC8 p.I585T змогли досягти оптимального глікемічного контролю за допомогою дієти.

Отже, нами було проведено перше дослідження в Україні з метою вивчення MODY серед дітей та молодих дорослих осіб, які страждають на ЦД. В результаті генетична природа MODY була підтверджена у 47% пацієнтів (у 44% досліджених сімей). За нашими даними, мутації в гені HNF1A були найчастішими (37,5%), на другому місці за частотою реєстрували мутації GCK (29,2%). Ці дані є аналогічними результатам досліджень у Великобританії [7]. В інших країнах мутації GCK є більш поширеними, що пов'язано швидше за все з різними критеріями відбору пацієнтів та/або різною частотою визначення глюкози в крові у осіб без клінічних проявів ЦД [3-4, 39-40].

Загальну поширеність MODY в Україні поки не може бути встановлено, проте за даними літератури в різних країнах Європи діапазон поширеності MODY коливається від 0,7% до 4,2% [3-4, 7, 37, 41], з максимальною кількістю зареєстрованих випадків хвороби у Польщі, Чехії та Великій Британії, ймовірно, внаслідок високої обізнаності лікарів щодо цього виду діабету, а також можливості безкоштовного генетичного обстеження хворих [3-4, 37]. Слід зауважити, що частота MODY насправді, може бути значно вищою, ніж повідомлялося, оскільки в більшості досліджень вибір пацієнтів був обмежений абсолютними критеріями відбору для обстеження (наприклад, сімейний анамнез діабету щонайменше у двох поколіннях, молодий вік на момент діагностики захворювання (до 25 років), відсутність ожиріння, позитивний С-пептид через багато років після маніфестації захворювання тощо). Крім того, більшість досліджень використовували метод Sanger секвенування для діагностики мутацій у двох або трьох найбільш поширених генах MODY, однак використання tNGS для пошуку всіх відомих генів моногенного діабету призведе до вищої частоти виявлення мутацій [38].

Зокрема, в нашому дослідженні використання tNGS дозволило виявити у двох пацієнтів (8,3%) мутацію в гені ABCC8, який вважають рідкісною причиною MODY. Враховуючи той факт, що один з хворих отримувал лікування інсуліном, цей метод діагностики довів свою перевагу, дозволивши встановити правильний діагноз та змінити лікування на препарати сульфонілсечовини з одночасним поліпшенням глікемічного контролю (див. таблицю 3).

Аналіз клінічних характеристик наших пацієнтів показав, що пацієнти з підтвердженим MODY були старшими на момент діагностики ЦД, мали вищий

рівень С-пептиду, нижчу добову дозу інсуліну (ДДІ) на момент маніфестації та під час дослідження, а також нижчу ГК при маніфестації захворювання порівняно з пацієнтами без мутацій ($p \leq 0,05$) (див. таблицю 1). Жоден із пацієнтів GCK MODY не отримувал інсулінотерапію, тоді як більшість хворих з мутаціями HNF1A/HNF4A отримували ПЦЗ (45%) та/або інсулін (17%). З тринадцяти пацієнтів десять (77%) з мутаціями HNF1A/HNF4A та ABCC8 MODY були успішно переведені на препарати сульфонілсечовини. Троє пацієнтів (з мутаціями HNF1A p.Gly292fs і p.P447L, та ABCC8 p.I585T) змогли досягти оптимального глікемічного контролю лише за допомогою дієти.

У двох пацієнтів з GCK MODY вдалося успішно відмінити необґрунтоване лікування ПЦЗ, що неефективне при цьому виді моногенного ЦД [21].

У нашому дослідженні ми не використовували абсолютні критерії включення для діагностування MODY при первинному відборі. Як наслідок, мутації HNF1A/HNF4A були підтверджені у двох пацієнтів з ожирінням (8,3%) та у одного пацієнта з надмірною масою тіла (4,1%). Також при початковому скринінгу лише 66,6% сімей з підтвердженим MODY повідомили про сімейний анамнез діабету у родичів першої лінії спорідненості. ГТТ/ТХН у чотирьох сім'ях без анамнезу діабету не виявили діабетичних змін у батьків та інших членів сім'ї. У двох інших сім'ях "без діабету" (8,3%) ГТТ/ТХН вперше виявили ПТГ та ЦД у батьків. Таким чином, ми можемо припустити, що метод самоповідомлення сімейного анамнезу діабету пацієнтом не завжди актуальний.

Слід зауважити, що лише деякі дослідження довели, що сімейний анамнез діабету не завжди важливий для відбору на тестування на MODY [37, 42], також більшість досліджень не використовували ГТТ/ТХН як звичайний тест у сім'ях, які не повідомляли про сімейний анамнез ЦД. Крім того, ми виявили 20% сімей з мутаціями de novo, що підкреслює той факт, що справжня поширеність MODY в світі невідома, оскільки майже всі дослідження ґрунтувались на включенні пацієнтів із сімейним анамнезом ЦД.

Оскільки генетичне тестування з часом стає дешевшим і доступнішим, розширення критеріїв для тестування на MODY (наприклад, включення пацієнтів з ожирінням та без анамнезу сімейного діабету) може значно підвищити ідентифікацію пацієнтів з моногенним діабетом.

Переваги для пацієнтів з підтвердженим MODY завдяки застосуванню відповідного патогенетичного лікування та відмові від ін'єкцій інсуліну

полягають у поліпшенні якості їх життя, зниженні рівня глюкози в крові покращенні глікемічного контролю та ін. Тому впровадження генетичної діагностики на MODY є надважливою для подальшого зниження ризику діабетичних ускладнень та державних витрат на лікування пацієнтів із ЦД.

ВИСНОВКИ

1. Поширеність MODY в Україні є недостатньо дослідженою внаслідок, по-перше, недостатньої обізнаності ендокринологів щодо цього виду ЦД, по-друге, відсутності державного фінансування для проведення первинного скринінгу на діабет-асоційовані антитіла хворих із вперше діагностованим ЦД (в умовах низької фінансової спроможності хворих для проведення цього дослідження).

2. Впровадження національного скринінгу на діабет-асоційовані антитіла хворих під час маніфестації ЦД та молекулярно-генетичного тестування відповідних пацієнтів дозволить встановити справжню поширеність MODY в Україні, зменшити витрати на закупівлю препаратів інсуліну або інших цукрознижувальних засобів, які не відповідають необхідній для цих пацієнтів патогенетичній терапії протягом всього їх життя, зменшити ризик виникнення гострих і хронічних інвалідизуючих ускладнень ЦД та витрат на їх лікування тощо.

3. Генетичне тестування виявило що мутації в генах HNF1A/HNF4A були найчастішими у пацієнтів з MODY в Україні. Призначення препаратів сульфонілсечовини суттєво покращило глікемічний контроль цих пацієнтів.

Подяка

Це дослідження було здійснене завдяки підтримці Міністерства Охорони здоров'я Чеської Республіки (Ministry of Health, Czech Republic - conceptual development of research organization, Motol University Hospital, Prague, Czech Republic 00064203). Окрема подяка Міжнародному благодійному фонду Україна та Данія / «Допоможемо хворим дітям» (Hjælp syge born).

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zelinska NB, Rudenko NG. [Statistics of pediatric endocrinology in Ukraine: summary of 2016]. *Ukrainskyi zhurnal dytiachoi endokrynolohii*. 2017; (2): 5-17. [Ukrainian].
- Globa E, Zelinska N, Mackay D, Temple K, Houghton J, Hattersley AT, Flanagan SE and Ellard S. Neonatal diabetes in Ukraine: incidence, genetics, clinical phenotype and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015; 28 (11-12): 1279-1286.
- Lebl J, Pruhova S, Dusatkova P, et al. Does continuous targeted medical education increase the rate of referrals for genetic testing for MODY? The Czech experience. *Pediatric Diabetes*. 2012; 13 (S.17): 32.
- Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Zazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012; 55: 2631-2635.
- Frayling TM, Evans JC, Bulman MP, et al. Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes*. 2001; 50 (Suppl 1): S94-S100.
- Lenderman H. Is maturity-onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? *Lancet*. 1995; 345: 648.
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010; 53: 2504-2508.
- Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012; 55(5): 1265-1272.
- Pearson E, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble F, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003 Oct 18; 362(9392): 1275-1281.
- Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley A. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008 Apr; 51(4): 546-553.
- IDF/ISPAD 2011 Global Guideline for diabetes in childhood and adolescence. [Internet]. Available from: <https://www.ispad.org/?page=IDFISPAD2011>
- Winter W, Nakamura M, House D. Monogenic diabetes mellitus in youth. The MODY syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999; 28(4): 765-785.
- Edghill E, Minton J, Groves C, et al. Sequencing of candidate genes selected by beta cell experts in Monogenic Diabetes of unknown aetiology. *J Pancreas (Online)*. 2010; 11(1): 14-17.
- Naylor R, Greeley SAW, Bell G, Philipson L. Genetics and pathophysiology of neonatal diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2011; 2(3): 158-169.

15. *Cockburn BN, Bermano G, Boodram LL, et al.* Insulin promoter factor-1 mutations and diabetes in Trinidad: identification of a novel diabetes-associated mutation (E224K) in an Indo-Trinidadian family. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 971-978.
16. *Stoffers D, Ferrer J, Clarke W, Habener J.* Early-onset diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet.* 1997; 17: 138-139.
17. *Kristinsson SY, Thorolfsdottir ET, Talseth B, et al.* MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia.* 2001; 44: 2098-2103.
18. *Malecki MT, Jhala U, Antonellis A, et al.* Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 1999; 23: 323-328.
19. *Raeder H, Johansson S, Holm PI, et al.* Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet.* 2006; 38: 54-62.
20. *Dusatkova L, Dusatkova P, Vosahlo J, Vesela K, Cinek O, Lebl J, Pruhova S.* Frameshift mutations in the insulin gene leading to prolonged molecule of insulin in two families with Maturity-Onset Diabetes of the Young. *European Journal of Medical Genetics.* 2015; 58: 230-234.
21. *Gardner D, Tai E.* Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2012; 5: 101-108.
22. *Barrio R, Bellanné-Chantelot C, Moreno J.* Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(6): 2532-2539.
23. *Borowiec M, Antosik K, Fendler W, Deja G, Jarosz-Chobot P, et al.* Specific clinical pattern for glucokinase gene mutations in MODY families. *Pediatric Diabetes.* 2010; 11 (S.14): 31.
24. *Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan S, Ellard S.* 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 (MODY) and hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Hum Mutat.* 2013; 34(5): 669-685.
25. *Heiervang E, Folling I, Sovik O, et al.* Maturity-onset diabetes of the young. Studies in a Norwegian family. *Acta Paediatr Scand.* 1989; 78(1): 74-80.
26. *Sovik O, Njolstad P, Folling I, Sagen J, Cockburn B, Bell G.* Hyperexcitability to sulphonylurea in MODY3. *Diabetologia.* 1998; 41(5): 607-608.
27. *Pearson E, Liddell W, Shepherd M, Corrall R, Hattersley A.* Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med.* 2000; 17(7): 543-545.
28. *Timsit J, Bellanné-Chantelot C, Dubois-Laforgue D, Velho G.* Diagnosis and management of maturity-onset diabetes of the young. *Treat Endocrinol.* 2005; 4(1): 9-18.
29. *Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al.* Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia.* 1998; 41(4): 467-473.
30. *Steele A, Shields B, Shepherd M, Ellard S, Hattersley A, Pearson E.* Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med.* 2010; 27(2): 157-161.
31. *Pearson E, Pruhova S, Tack C, et al.* Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4 alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia.* 2005; 48(5): 878-885.
32. *Fajans S, Brown M.* Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care.* 1993; 16(9): 1254-1261.
33. *Iwasaki N, Ogata M, Tomonaga O, et al.* Liver and kidney function in Japanese patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care.* 1998; 21(12): 2144-2148.
34. *Montoli A, Colussi G, Massa O, et al.* Renal cysts and diabetes syndrome linked to mutations of the hepatocyte nuclear factor-1 beta gene: description of a new family with associated liver involvement. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(2): 397-402.
35. *Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier J, et al.* Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med.* 2004; 6140(7): S. 510-517.
36. *Besser R, Shepherd M, McDonald T, et al.* Urinary C-Peptide creatinine ratio is a practical outpatient tool for identifying Hepatocyte Nuclear Factor 1-a/ Hepatocyte Nuclear Factor 4-a Maturity-Onset Diabetes of the Young from long-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(2): 286-291.
37. *Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, Valentinova L, Huckova M, et al.* De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia.* 2014; 57: 480-484.

38. 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.
39. Haliloglu B, Hysenaj G, Atay Z, Guran T, Abali S, et al. GCK gene mutations are a common cause of childhood-onset MODY (maturity-onset diabetes of the young) in Turkey. *Clinical Endocrinology*. 2016; 85: 393-399.
40. Almeida S, Garcia I, Barreda A, Munoz O, Nunez A, et al. Prevalence of GCK and HNF1A mutations in a cohort of Spanish children diagnosed with monogenic diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2013; 14 (Suppl.18): 133-134.
41. Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2009; 26: 466-473.
42. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 8(10): 4055-4062.

РЕЗЮМЕ

Моногенний діабет в Україні: гени, фенотип, лікування**Є.В. Глоба, Н.Б. Зелінська, І.Ю. Шевченко**

Актуальність проблеми. Діабет дорослого типу у молодих (MODY) раніше не вивчався в Україні. Ми дослідили генетичну етіологію у вибраній когорті пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), вік яких на момент діагностування ЦД був від 9 місяців до 25 років, а також у членів їх сімей.

Матеріали та методи. Генетичне тестування найбільш поширених генів MODY (GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B та INS) було здійснено для 48 сімей (51 хворий) за допомогою Sanger секвенування або таргетного секвенування наступного покоління (tNGS).

Результати. Генетичний діагноз MODY було підтверджено у 24/51 хворих з 21/48 сімей (44%). HNF1A та HNF4A MODY були найбільш поширеними варіантами та склали 11/24 випадків MODY (46%). Десять пацієнтів з HNF1A/HNF4A та ABCC8 MODY та

незадовільним глікемічним контролем були успішно переведені на препарати сульфонілсечовини. Середній рівень HbA1c знизився з 7,9% [7,5-8,4] до 6,3% [5,9-6,7] через 3 місяці після переведення ($p=0,0001$).

Висновки. Генетичне тестування виявило, що у пацієнтів з MODY в Україні найчастішими були мутації в гені HNF1A/HNF4A. Перехід на препарати сульфонілсечовини суттєво покращив глікемічний контроль цих пацієнтів.

Ключові слова: MODY, моногенний діабет, сульфонілсечовина, лікування, Україна.

РЕЗЮМЕ

Моногенный диабет в Украине: гены, фенотип, лечение**Е.В. Глоба, Н.Б. Зелинская, И.Ю. Шевченко**

Актуальность проблемы. Диабет взрослого типа у молодых (MODY) раньше не изучался в Украине. Мы исследовали генетическую этиологию в выбранной когорте пациентов с сахарным диабетом (СД), возраст которых на момент диагностирования СД был от 9 месяцев до 25 лет, а также у членов их семей.

Материалы и методы. Генетическое тестирование наиболее распространенных генов MODY (GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B и INS) было проведено для 48 семей (51 пациент) при помощи Sanger секвенирования или таргетного секвенирования следующего поколения (tNGS).

Результаты. Генетический диагноз MODY был подтвержден у 24/51 больных из 21/48 семей (44%). HNF1A и HNF4A MODY были наиболее распространенными вариантами и составляли 11/24 случаев MODY (46%). Десять пациентов с HNF1A/HNF4A и ABCC8 MODY и неудовлетворительным гликемическим контролем были успешно переведены на препараты сульфонилмочевин. Средний уровень HbA1c снизился с 7,9% [7,5-8,4] до 6,3% [5,9-6,7] через 3 месяца после перевода ($p=0,0001$).

Выводы. Генетическое тестирование выявило, что у пациентов с MODY в Украине самыми частыми были мутации в гене HNF1A/HNF4A. Переход на препараты сульфонилмочевин существенно улучшил гликемический контроль этих пациентов.

Ключевые слова: MODY, моногенный диабет, сульфонилмочевина, лечение, Украина.

SUMMARY**MODY in Ukraine: genes, clinical phenotypes and treatment***Globa E, Zelinska N, Shevchenko I*

Background. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) has not been previously studied in Ukraine. We investigated the genetic etiology in a selected cohort of patients with diabetes diagnosed before 25 years of age, and in their family members.

Methods. Genetic testing of the most prevalent MODY genes (GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B and INS) was undertaken for 48 families (51 affected individuals) by Sanger or targeted next generation sequencing.

Results. A genetic diagnosis of MODY was made in 24/51 affected individuals from 21/48 families (44%).

HNF1A and HNF4A MODY were the most common subtypes, accounting for 11/24 of MODY cases. Ten patients with HNF1A/ HNF4A and ABCC8 MODY and inadequate glycemic control were successfully transferred to sulfonylureas. Median HbA1c decreased from 7,9% [7,5-8,4] to 6,3% [5,9-6,7] 3 months after transfer (p=0,0001).

Conclusions. Genetic testing identified pathogenic HNF1A and HNF4A variants as the most common cause of MODY in Ukraine. Transfer to sulfonylureas substantially improved the glycemic control of these patients.

Keywords: MODY, monogenic diabetes, sulfonylurea, treatment, Ukraine.

Дата надходження до редакції 17.07.2017 р.