

НЕИММУННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ГЕТЕРОЗИГОТНЫМИ МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ ГЛЮКОКИНАЗЫ (GCK-MODY): АНАЛИЗ ДАННЫХ 144 ПАЦИЕНТОВ



© Е.А. Сечко*, Т.Л. Кураева, Л.И. Зильберман, Д.Н. Лаптев, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Моногенный сахарный диабет (МСД) — это редкая форма сахарного диабета (СД), причиной которого является наличие одной или более мутаций в одном из генов, приводящих к дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Несмотря на достаточную известность наиболее распространенных подтипов MODY, случаи МСД остаются недиагностированными и классифицируются как СД 1 и 2 типов.

ЦЕЛЬ. Изучить клинические, лабораторные характеристики, а также возрастные особенности GCK-MODY у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Изучаемая популяция — пациенты с GCK-MODY в возрасте до 18 лет. Диагноз подтвержден результатом молекулярно-генетического исследования — выявление гетерозиготной мутации в гене GCK.

РЕЗУЛЬТАТЫ. MODY-GCK верифицирован у 144 пациентов (131 пробанда и 13 сибсов) в возрасте до 18 лет. В 80,2% случаев ($n=105$) были выявлены миссенс-мутации. В 59,6% случаев мутации выявлены однократно. Наиболее часто встречались миссенс-мутации p.G261R ($n=7$) и p.G258C ($n=6$).

Возраст диагностики нарушений углеводного обмена составил 7,6 года [4,0; 11,2]. В 72,2% случаев нарушения углеводного обмена были диагностированы случайно, в 16,7% — обследование проведено по поводу отягощенной наследственности по СД, в 11,1% — отмечались клинические симптомы СД. Гликемия натощак при диагностике составила 6,8 ммоль/л [6,4; 7,3], уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — 6,4% [6,1; 6,7]. При обследовании уровень гликемии натощак соответствовал нормальным значениям у 16,4% пациентов, нарушенной гликемии натощак — у 57,8%, диабетическим значениям — 25,8%. На 120-й минуте при проведении орального глюкозотолерантного теста у 62,3% пациентов уровень гликемии соответствовал нарушенной толерантности к глюкозе, у 18,9% — диабетическим значениям, у 11,7% пациентов — нормальным показателям гликемии. Выявлена умеренная положительная корреляция между возрастом обследования и уровнями гликемии натощак ($r=0,347$; $p<0,01$), С-пептида ($r=0,656$; $p<0,001$) и инсулина ($r=0,531$; $p<0,001$). Инсулинорезистентность (ИР) по индексу HOMA выявлена у 21 пациента (14,5%), экзогенно-конституциональное ожирение — у 6 пациентов (4,2%). У 9 пациентов (6,25%) выявлено умеренное повышение титра специфических панкреатических антител (АТ). Наличие ИР, ожирения, АТ не оказывало влияния на уровень HbA_{1c} . В 92,3% случаев компенсации углеводного обмена удалось достичь на фоне диеты, в 4,2% был назначен инсулин, 2,1% — метформин, 1,4% — препараты сульфонилмочевины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У детей нарушения углеводного обмена при GCK-MODY диагностируются чаще всего случайно, асимптоматически в любом возрасте, в том числе с рождения, характеризуются сочетанием нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе и, как правило, не требуют назначения сахароснижающей терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ген GCK; моногенный сахарный диабет; MODY; гипергликемия у детей; сахарный диабет у детей и подростков

NON-IMMUNE DIABETES MELLITUS IN CHILDREN DUE TO HETEROZYGOUS MUTATIONS IN THE GLUCOKINASE GENE (GCK-MODY): DATA OF 144 PATIENTS

© Elena A. Sechko*, Tamara L. Kuraeva, Lyubov I. Zilberman, Dmitry N. Laptev, Olga B. Bezlepkina, Valentina A. Peterkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Monogenic diabetes mellitus (MDM) is a rare form of diabetes mellitus (DM) which caused by one or more mutations in one of the genes that cause pancreatic β -cell dysfunction. Despite the sufficient knowledge of the most common subtypes of MODY, cases of MDM are undiagnosed and classified as type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus.

AIM: To study the clinical, laboratory characteristics, as well as age-related features of GCK-MODY in children.

MATERIALS AND METHODS: The studied population is patients with GCK-MODY under the age of 18 years. The diagnosis was confirmed by genetic test, a heterozygous mutation was identified in the GCK gene.

RESULTS: MODY-GCK was verified in 144 patients (131 probands and 13 siblings) under the age of 18 years. Missense mutations were detected in 80.2% ($n=105$). Mutation was detected in one case in 59.6%. The most common missense mutations were p.G261R ($n=7$) and p.G258C ($n=6$). The age of diagnosis of carbohydrate metabolism disorders was 7.6 years [4.0; 11.2]. In 72.2% carbohydrate metabolism disorders were diagnosed accidentally, in 16.7% the examination was provided due to a family history of diabetes, 11.1% had clinical symptoms of diabetes. Fasting glycemia at diagnosis was 6.8 mmol/l [6.4; 7.3], HbA_{1c} — 6.4% [6.1; 6.7]. At examination, the level of fasting glycemia corresponded to normal values in 16.4% of patients, impaired fasting glycemia — in 57.8%, diabetic — in 25.8%. In 62.3% of patients was impaired glucose tolerance, in 18.9% — to diabetic values, and in 11.7% of patients — to a normal level at 120 minutes during the oral glucose tolerance test. A moderate positive correlation was found between the age of examination and the levels of fasting glycemia ($r=0.347$, $p<0.01$), C-peptide ($r=0.656$, $p<0.001$), and insulin



($r=0.531$, $p<0.001$). Insulin resistance (IR) (HOMA index) was detected in 21 patients (14.5%), obesity — in 6 patients (4.2%). In 9 patients (6.25%) was revealed a moderate increase in the titer of specific pancreatic antibodies (AT). The presence of IR, obesity, AT did not affect the level of HbA_{1c}. In 92.3% diet was prescribed, in 4.2% insulin was prescribed, 2.1% — metformin, 1.4% — sulfonylureas. **CONCLUSION:** In children, disorders of carbohydrate metabolism in GCK-MODY are diagnosed accidentally, asymptotically at any age from birth, and are characterized by a combination of impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance and, as a rule, do not require antihyperglycemic therapy.

KEYWORDS: GCK gene; monogenic diabetes mellitus; MODY; hyperglycemia in children; diabetes mellitus in children and adolescents

ОБОСНОВАНИЕ

Моногенный сахарный диабет (МСД) — это редкая форма сахарного диабета (СД), причиной которого является наличие одной или более мутаций в одном из генов, приводящих к дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Частота МСД достоверно не известна, по данным различных исследований, в детском возрасте его частота составляет 1–6% [1]. Наиболее распространенными формами МСД являются MODY (акроним названия maturity-onset diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых лиц). Термин MODY ввели R.B. Tattersall, S.S. Fajans в 1974–1975 гг., наблюдая 23 семьи с наследственной формой СД, в том числе семью Rinke-Wiegand, известную как семья RW, родословная которой состоит из более чем 360 членов семьи, при этом СД выявлен у 72 человек в 5 поколениях. В последующем в этой семье была выявлена гетерозиготная мутация в гене *HNF4A Q268X* [2, 3]. Первоначально каждому подтипу MODY присваивался порядковый номер согласно очередности открытия генов: MODY1 — при гетерозиготной мутации в гене *HNF4A*, MODY2 — при мутациях в гене *GCK* и т.д. Известно 14 генов, приводящих к MODY [1]. В настоящее время от данной классификации постепенно отказываются, указывая в диагнозе непосредственно название гена: *HNF4A-MODY*, *GCK-MODY* и т.д.

Основные критерии, позволяющие заподозрить MODY: отягощенная наследственность по аутосомно-доминантному типу, отсутствие потребности или небольшая потребность в инсулине, отсутствие ожирения и инсулинорезистентности, а также отсутствие аутоантител (АТ), характерных для СД 1 типа (СД1) [1]. Золотым стандартом диагностики MODY является выявление гетерозиготных мутаций в соответствующих генах. По данным большинства авторов, в детском возрасте наиболее часто встречается *GCK-MODY* (MODY2), обусловленный инактивирующими гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы. Так, в Италии выявлено, что доля MODY среди всех форм СД у детей составляет 4,74%, причем преобладает *GCK-MODY*, который был верифицирован в 84,7% случаев MODY [4]. По данным W. Fendler, на долю *GCK-MODY* приходится 83% всех случаев MODY [5]. В исследовании A. Chakera et al. выявлена более высокая распространенность *GCK-MODY* — 1 на 1000 населения [6]. В России *GCK-MODY* встречается в 57,6–77,5% всех случаев MODY в детском возрасте [7–9].

Фермент глюкокиназа катализирует первую реакцию гликолитического метаболического пути — фосфорилирование глюкозы. Таким образом, глюкокиназа является связующим звеном между уровнем гликемии и началом секреции инсулина [10]. В настоящее время известно 679 мутаций в гене *GCK*, которые ассоциированы с фенотипом MODY (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>). Не выявлено взаимосвязи между типом мутации, расположением мутации и степенью нарушения углеводного обмена [11].

Для *GCK-MODY* характерна доброкачественная, прогрессирующая гипергликемия натощак, не требующая назначения сахароснижающей терапии [12]. Для сахарного диабета *GCK-MODY* также не характерно развитие микро- и макрососудистых осложнений. Приблизительно у 50% детей, у которых случайно выявлена гипергликемия, диагностирован *GCK-MODY* [13].

Несмотря на достаточную известность наиболее распространенных подтипов MODY, случаи моногенного диабета остаются недодиагностированными и классифицируются как СД1 и СД2 типа (СД2). По данным исследования, проведенного в рамках SEARCH, в 94% случаев среди подростков и детей наиболее распространенные формы МСД диагностировались как СД1 и СД2, и в 76% случаев данные пациенты получали терапию, которая была им не показана [14]. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения клинических характеристик *GCK-MODY*, что будет способствовать совершенствованию дифференциальных различных форм СД и выявлению новых случаев МСД.

Диагноз *GCK-MODY* позволяет прогнозировать течение заболевания, проводить генетическое консультирование родственников пациента, а также отменить получаемую пациентом сахароснижающую терапию, в том числе инсулин, что снижает инвазивность терапии, повышает качество жизни пациентов, а также снижает затраты на лечение.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинические, лабораторные характеристики, а также возрастные особенности *GCK-MODY* у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, в детском отделении сахарного диабета.

Время исследования. Исследование проводилось с сентября 2013 г. по декабрь 2020 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучаемая популяция — пациенты с *GCK-MODY* в возрасте до 18 лет.

Критерием включения в исследование являлось выявление гетерозиготной мутации в гене *GCK*. Критериями направления на молекулярно-генетическое исследование были возраст менее 18 лет, отсутствие или небольшая потребность в инсулине (менее 0,5 Ед/кг/сут), сохранная секреция инсулина и С-пептида, отсутствие специфических панкреатических аутоантител в анамнезе и/или отягощенный семейный анамнез по СД.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась сплошным методом — в исследование включены пациенты с диагнозом GCK-MODY, который был установлен при выявлении гетерозиготных мутаций в гене GCK (131 пробанд и 13 сибсов).

Дизайн исследования

Исследование одноцентровое наблюдательное одномоментное одновыборочное.

Методы

Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом прямого секвенирования экзонов 1а, 2–10 и примыкающих участков интронов гена GCK или методом NGS [15]. Определялись АТ к цитоплазматическим структурам β-клеток (ICA), глутаматдекарбоксилазе (GADA), тирозинфосфатазе (IA-2) и антиинсулиновые АТ (IAA), АТ к транспортеру цинка 8 (ZnT8 Ab). Изучение клинических характеристик включало: анализ жалоб, анамнеза, семейного анамнеза, оценку антропометрических показателей. ИМТ (кг/м²) рассчитывался как отношение массы тела (кг) к квадрату длины тела (м²), оценивался по нормативам ВОЗ для конкретного возраста и пола и был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS — standard deviation score). За диагностический критерий ожирения был принят SDS ИМТ > 2,0 (ВОЗ, 2007).

Были изучены клиничко-лабораторные характеристики обследованных пациентов: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), уровни глюкозы, С-пептида, инсулина. Оценка состояния углеводного обмена, секреции инсулина и С-пептида проводилась при проведении стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Для оценки инсулинорезистентности (ИР) рассчитан индекс НОМА-IR (homeostasis model assessment) по формуле:

$$(ИРИО \times Гл) / 22,5,$$

где ИРИ — иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл; Гл — глюкоза, ммоль/л.

ИР диагностировалась при значении индекса НОМА > 3,2.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0 (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, по качественным признакам — критерий хи-квадрат (χ²). Для анализа связи двух признаков использовался анализ ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости различий принимался при p < 0,05.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №7 от 24.04.2019 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Молекулярно-генетическое исследование гена GCK была проведено 312 пациентам, диагноз MODY-GCK верифицирован у 144 пациентов (131 пробанда и 13 сибсов) в возрасте до 18 лет (46,1% случаев). Соотношение девочек к мальчикам 1:1,25.

При одноплодной беременности при сроке гестации 38–41 нед длина тела при рождении составила 51,5 см [-0,51; 1,24] (SDS 0,62 [-0,51; 1,24]), масса тела — 3145 г [2800; 3453] (SDS -0,63 [-1,7; 0,1]).

Особенности диагностики нарушений углеводного обмена (табл. 1). Медиана возраста диагностики нарушений углеводного обмена составила 7,6 года [4,0; 11,2]. Нарушения углеводного обмена в 72,2% были диагностированы случайно (n=104), в 16,7% (n=24) — обследование проведено по поводу отягощенной наследственности по СД, в 11,1% (n=13) — отмечались клинические

Таблица 1. Клиничко-лабораторная характеристика пациентов с GCK-MODY при диагностике нарушений углеводного обмена

Клиничко-лабораторный показатель	Значение
Соотношение полов, ж : м	1:1,25
Возраст диагностики, лет	7,6 [4,0; 11,2]
Гликемия натощак при диагностике, ммоль/л	6,8 [6,4; 7,3]
HbA _{1c} при диагностике, %	6,4% [6,1; 6,7]
Отягощенная наследственность, %:	
нарушения углеводного обмена у родителей	79,4
нарушения углеводного обмена в 3 поколениях	50,4
Характер диагностики, %:	
случайная	72,2
обследование по поводу отягощенной наследственности	16,7
клинические проявления СД	11,1
Терапия, %:	
диета	90,9
инсулин	4,2
метформин	4,2
препараты сульфонилмочевины	0,7

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с GSK-MODY при верификации диагноза

Клинико-лабораторный показатель	Значение
Возраст обследования, лет	10,3 [7,4; 15,0]
Длительность заболевания, лет	1,9 [0,7; 3,7]
HbA _{1c} , %	6,5 [6,2; 6,7]
ИМТ, кг/м ²	17,8 [15,4; 20,3]
SDS ИМТ	0 [-0,6; 0,7]
Частота ожирения, %	4,2
Частота инсулинорезистентности, %	14,5

симптомы СД (полидипсия (n=13), полиурия (n=10), снижение массы тела на 1–3 кг (n=6), глюкозурия (n=4), кетонурия (n=4)). Медиана уровня гликемии натощак при диагностике составила 6,8 ммоль/л [6,4; 7,3], HbA_{1c} — 6,4% [6,1; 6,7].

Особенности диагностики GSK-MODY до 6 мес жизни. У 9 пациентов (6,25%) нарушения углеводного обмена были диагностированы в возрасте до 6 мес, медиана возраста диагностики составила 0,3 года [0,1; 0,5], минимальный возраст диагностики — 2 дня жизни, то есть GSK-MODY может входить в структуру неонатального СД. У большинства пациентов (n=8) нарушения углеводного обмена выявлены случайно при рутинном обследовании. Один пациент обследован в связи с выявленной глюкозурией. Показатели углеводного обмена не различались у пациентов при диагностике до 6 мес жизни и старше (n=136): гликемия — 6,8 ммоль/л [6,4; 7,0] и 6,8 ммоль/л [6,4; 7,3] соответственно, уровень HbA_{1c} — 6,4% [5,7; 6,9] и 6,4% [6,1; 6,7]. Сахароснижающая терапия не была назначена ни одному пациенту.

Данные обследования при молекулярно-генетической верификации GSK-MODY (табл. 2). Возраст на момент молекулярно-генетической верификации диагноза составил 10,3 года [7,4; 15,0], длительность заболевания — 1,9 года [0,7; 3,7]. ИМТ 17,8 кг/м² [15,4; 20,3], SDS ИМТ 0 [-0,6; 0,7]. Уровень HbA_{1c} 6,5% [6,2; 6,7]. Диа-

гностический уровень HbA_{1c} определялся у 50,5% пациентов. При проведении ОГТТ (n=85) уровень гликемии натощак составил 6,5 ммоль/л [6,1; 7,0], на 60-й минуте — 10,5 ммоль/л [8,9; 12,2], на 120-й минуте — 9,1 ммоль/л [8,0; 10,3].

Уровень гликемии натощак соответствовал нормальным значениям у 16,4% пациентов, нарушенной гликемии натощак (НГН) — у 57,8%, диабетическим значениям — 25,8%. На 120-й минуте при проведении ОГТТ у 62,3% пациентов уровень гликемии соответствовал нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), у 18,9% — диабетическим значениям, у 11,7% пациентов на 120-й минуте определялся нормальный уровень гликемии. У 77,1% пациентов хотя бы один из показателей (гликемии натощак, стимулированного уровня гликемии на 120-й минуте в ходе ОГТТ, уровень HbA_{1c}) достигал диабетических значений. Выявлена умеренная положительная корреляция между уровнем гликемии натощак и возрастом пациентов при обследовании ($r=0,347$; $p<0,01$) (рис. 1). Уровень HbA_{1c} не зависел от возраста обследования ($r=0,208$; $p>0,05$).

Уровень С-пептида натощак составил 1,5 нг/мл [1,0; 1,9], на 60-й минуте — 5,3 нг/мл [4,1; 7,1], на 120-й минуте — 4,9 нг/мл [3,7; 6,7]. Уровень инсулина натощак 6,2 мкЕд/мл [3,6; 9,0], на 60-й минуте — 38,2 мкЕд/мл [23,1; 54,1], на 120-й минуте — 30,2 мкЕд/мл [17,0; 48,2].

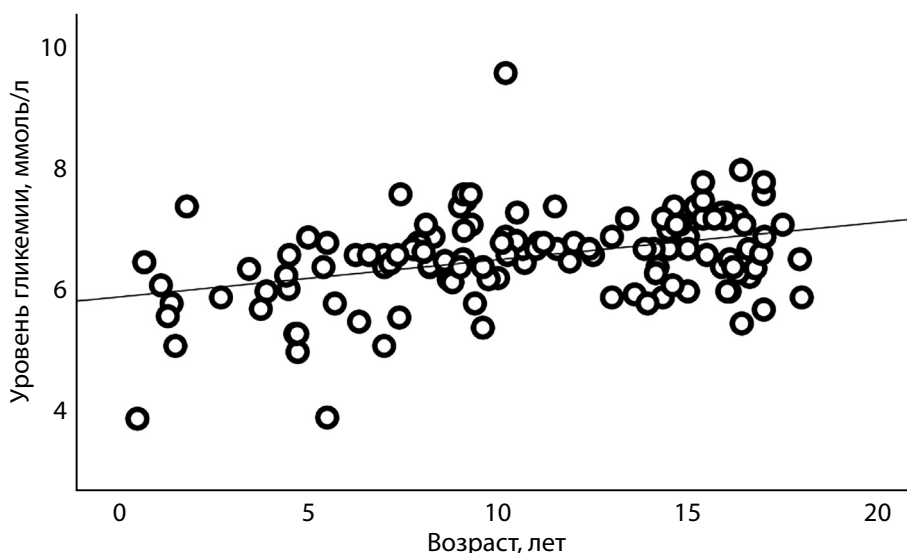


Рисунок 1. Корреляционная взаимосвязь между возрастом обследования и уровнем гликемии натощак у детей с GSK-MODY.

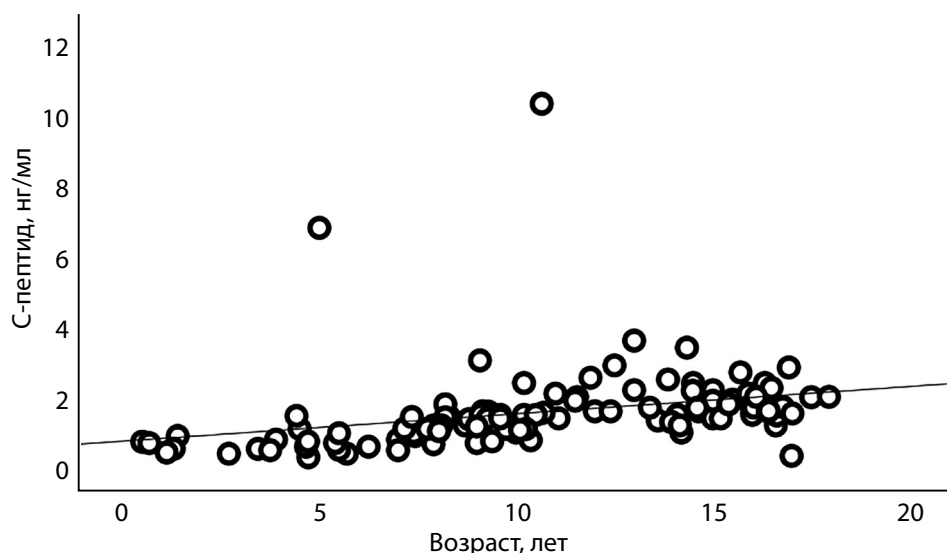


Рисунок 2. Корреляционная взаимосвязь между возрастом обследования и уровнем С-пептида натощак у детей с GCK-MODY.

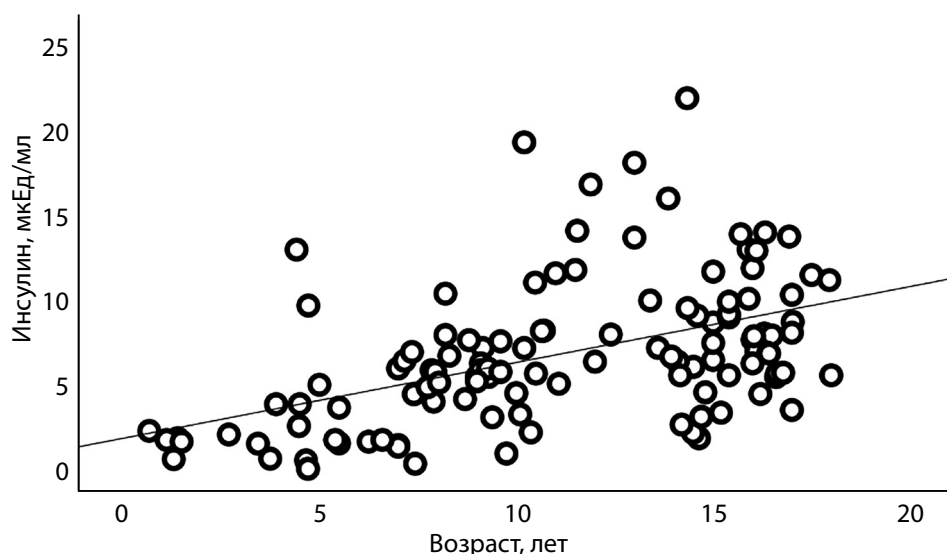


Рисунок 3. Корреляционная взаимосвязь между возрастом обследования и уровнем инсулина натощак у детей с GCK-MODY.

Выявлена умеренная положительная корреляция между возрастом обследования и уровнями С-пептида ($r=0,656$; $p<0,001$) (рис. 2) и инсулина ($r=0,531$; $p<0,001$) (рис. 3).

ИР по индексу НОМА выявлена у 21 пациента (14,5%) — медиана индекса НОМА 1,8 [1,1; 2,8] при норме менее 3,2. Пациенты с выявленной ИР были старше пациентов без ИР — 14 лет [11,5; 16,1] против 9,9 года [7,2; 15,0], $p>0,05$. SDS ИМТ достоверно не отличалось 0,5 [-0,5; 1,2] и -0,2 [-0,8; 0,6], $p>0,05$. Показатели углеводного обмена в 2 группах не различались: уровень HbA_{1c} составлял 6,5% [6,3; 6,9] и 6,4% [6,2; 6,7], глюкоза натощак — 6,7 ммоль/л [6,4; 7,3] и 6,5 ммоль/л [6,0; 6,9], на 120-й минуте при ОГТТ — 9,0 ммоль/л [7,3; 10,8] и 9,2 ммоль/л [8,2; 10,4] у пациентов с ИР и без ИР соответственно. Экзогенно-конституциональное ожирение отмечалось у 6 пациентов (4,2%). SDS ИМТ не коррелировало с возрастом диагностики ($r=0,19$; $p>0,05$) и уровнем HbA_{1c} ($r=-0,11$; $p>0,05$).

Терапия GCK-MODY. При диагностике нарушений углеводного обмена в 91% случаев рекомендована диета ($n=131$), в 4,2% ($n=6$) был назначен инсулин в дозе 0,05–0,4 еД/кг/сут, в 4,2% — метформин ($n=6$)

в дозе 500–2500 мг/сут, в одном случае — глибенкламид 1,75 мг/сут. До молекулярно-генетической верификации диагноза MODY 15,4% пациентов получали сахароснижающую терапию: 7,7% — инсулин ($n=11$), 5,6% — метформин ($n=8$), 2,1% — препараты сульфонилмочевины. Диагностика GCK-MODY позволила снизить долю пациентов, получающих сахароснижающую терапию, до 7,7%: 4,2% ($n=6$) — получали инсулин, 2,1% ($n=3$) — метформин, 1,4% ($n=2$) — препараты сульфонилмочевины.

Наследственный анамнез. Наследственность по СДотягощена у 88,5% пробандов ($n=116$), в том числе в 3 поколениях — у 50,4% ($n=66$). Нарушения углеводного обмена были выявлены у 79,4% ($n=104$) родителей пробандов (59,7% — у матери ($n=62$), 40,3% — у отца ($n=42$)), из них СД диагностирован у 40,3% ($n=42$), гестационный СД — у 18,2% ($n=19$), НГН и НТГ — у 33,6% ($n=35$). В 8 случаях нарушения углеводного обмена у одного из родителей были выявлены при активном обследовании в связи с подозрением на наследственную форму СД у ребенка. Возраст диагностики нарушений углеводного обмена у родителей составил 31 год [27,0; 38,0]. В большинстве

случаев родители пробандов с нарушениями углеводного обмена (76,9%, n=80) сахароснижающую терапию не получали. В 20,2% (n=21) родители пробандов получали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), в 2,9% (n=3) — инсулин.

Исследование специфических панкреатических аутоантител. У 9 пациентов определялись АТ в невысоком титре (табл. 3): у 8 пациентов определялось повышение одного типа АТ, у одной пациентки выявлено повышение двух типов АТ (ZnT8a и GAD). Не выявлено связи между наличием антител и уровнем HbA_{1c} (6,6% [6,5; 6,7] у пациентов с АТ и 6,5% [6,3; 6,7], p>0,05) при одинаковой длительности заболевания (2,0 года [1,1; 3,7] у пациентов с АТ и 2,0 года [0,7; 3,7] у пациентов без АТ, p>0,05). Пациенты с повышением титра АТ в терапии не нуждались.

Молекулярно-генетическое исследование. У пробандов в большинстве случаев были выявлены миссенс-мутации — 80,2% (n=105), в 7,6% (n=10) — делеции и инсерции со сдвигом рамки считывания, в 6,8% (n=9) —

нонсенс-мутации, в 5,3% (n=7) — мутации в интроне. В 59,6% мутации выявлены однократно. Мутации, выявленные у нескольких неродственных пробандов, представлены в табл. 4. У одной пациентки выявлено две мутации в гене GCK — ранее описанная p.M462I [16] и не описанная p.410F.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании проанализирована большая группа пациентов в возрасте до 18 лет с GCK-MODY — 144 человека. Как известно, в детском возрасте GCK-MODY (MODY2) является наиболее распространенным подтипом MODY: в Польше на долю GCK-MODY приходится 83% случаев моногенного СД в детском возрасте, в Италии — 84,7%, в Германии и Австрии — 62% [4, 5]. В РФ, по данным различных исследований, также отмечается преобладание GCK-MODY [7–9]. Причиной персистирующей гипергликемии натошак у детей в 50% являются мутации в гене глюкокиназы [13]. По данным исследования

Таблица 3. Специфические панкреатические антитела у детей с MODY-GCK

Вид АТ	Титр АТ, Ед/мл	Норма	Число (%) АТ+	Число обследованных пациентов
IA2	27–28	0–10	3	74
IAA	14–21	0–10	3	94
GAD	10	0–10	1	112
ZnT8a	18,4–20	0–15	2	20
ICA	20	0–10	1	103

Таблица 4. Частые мутации в гене GCK у пробандов

Мутация	Тип мутации	Описана/не описана	Количество пробандов
p.R36W	Миссенс	[17]	3
p.G44S	Миссенс	[18]	4
p.G72R	Миссенс	[19]	3
p.F150Y	Миссенс	[20]	5
p.A188T	Миссенс	[21]	2
p.R191W	Миссенс	[22]	4
p.T206M	Миссенс	[23]	2
p.E256K	Миссенс	[24]	4
p.G258C	Миссенс	[25]	6
p.G261R	Миссенс	[26]	7
p.E265K	Миссенс	[27]	2
p.Y273N	Миссенс	Не описана	2
p.L324P	Миссенс	[28]	2
p.C372X	Нонсенс	Не описана	2
p.S383L	Миссенс	[29]	3
int6+2T>G	Мутация в интроне	Не описана	2

A. Chakera и соавт., проведенном у женщин с гестационным СД, распространенность GCK-MODY составляет 1:1000 [6].

Ген глюкокиназы локализован на 12 хромосоме и состоит из 12 экзонов, кодирует 465 аминокислот, экспрессируется в поджелудочной железе, печени, головном мозге, эндокринных клетках ЖКТ [30]. Глюкокиназа играет важнейшую роль в регуляции секреции инсулина, она является связующим звеном между уровнем гликемии и началом секреции инсулина, поэтому ее называют сенсором глюкозы в β -клетках поджелудочной железы. Регуляция секреции инсулина осуществляется благодаря его кинетике — скорость фосфорилирования глюкозы изменяется пропорционально ее концентрации в крови [10].

Мутации в гене GCK ассоциированы с двумя фенотипами СД. Перманентный неонатальный СД развивается при гомозиготных или компаундных гетерозиготных инактивирующих мутациях в гене GCK [31]. При инактивирующих гетерозиготных мутациях наблюдается фенотип GCK-MODY. При инактивирующих гетерозиготных мутациях в гене GCK фосфорилирование глюкозы и, следовательно, секреция инсулина происходят при более высоких показателях гликемии. Также у пациентов с GCK-MODY отмечаются снижение продукции гликогена в печени и усиленный глюконеогенез после еды. При проведении эугликемического клэмпса отмечено снижение супрессии глюконеогенеза в печени при физиологической концентрации инсулина [32]. Таким образом, гомеостаз глюкозы осуществляется при более высоких значениях гликемии, хотя регуляция секреции инсулина не нарушена, что клинически проявляется в виде стабильной гипергликемии. Клиническое течение GCK-MODY — наиболее мягкое из всех подтипов MODY и в связи с наибольшей распространенностью определяет отношение к MODY как легкой форме диабете.

В нашем исследовании нарушения углеводного обмена у детей с GCK-MODY в 88,9% носили асимптоматический характер и были диагностированы случайно или при обследовании в связи с отягощенной наследственностью по СД. Лишь у 13 пациентов отмечались клинические симптомы СД. В том числе у 4 пациентов поводом для исследования углеводного обмена послужила выявленная кетонурия, при обследовании гликемия составляла 5,6–9,0 ммоль/л, уровень HbA_{1c} — 5,3–6,8%. В то же время кетоацидоз не характерен для MODY, более того, он является критерием исключения MODY [1]. Мы не нашли в доступной литературе описания случаев кетонурии или кетоацидоза при GCK-MODY, вероятно, кетонурия у детей в нашем исследовании не обусловлена нарушениями углеводного обмена, а является проявлением ацетонемического синдрома у детей. Тем не менее наличие кетонурии при мягкой гипергликемии не должно быть основанием для исключения MODY. Глюкозурия не характерна для GCK-MODY, но была выявлена у 4 детей при диагностике нарушений углеводного обмена, при обследовании гликемия составляла 6,6–8,0 ммоль/л, уровень HbA_{1c} — 5,9–6,7%. Глюкозурия в других исследованиях также выявлена в 6,5% случаев [33].

Возраст диагностики нарушений углеводного обмена варьировал в широком диапазоне — от 2 дней жизни до 16,5 года. У 9 пациентов (6,25%) дебют нару-

шений углеводного обмена был в возрасте до 6 мес, таким образом, MODY-GCK может входить в структуру неонатального СД. Однако даже при столь ранней диагностике нарушения углеводного обмена носили асимптоматический характер и не требовали назначения сахароснижающей терапии. A. Huges et al. описали три клинических случая неонатальной гипергликемии, обусловленной гетерозиготными мутациями в гене GCK. И.И. Дедов и соавт. также описали три случая диагностики GCK-MODY в возрасте до 6 мес. Во всех случаях гипергликемия была выявлена случайно в возрасте от 1 сут жизни до 6 мес, сахароснижающая терапия не назначалась [34, 35]. Таким образом, по возрасту диагностики нарушений углеводного обмена GCK-MODY может классифицироваться как неонатальный СД, однако данные нарушения имеют доброкачественный характер и не требуют назначения инсулина.

Для GCK-MODY характерен достаточно специфический фенотип — гипергликемия натощак в сочетании с НТГ на 120-й минуте при проведении ОГТТ. В нашем исследовании у детей в 83,6% случаев были выявлены НГН или диабетический уровень гликемии натощак. При проведении ОГТТ у 62,3% пациентов была выявлена НТГ. У 22,9% детей с мутацией в гене GCK ни один из показателей углеводного обмена не достигал диагностических критериев СД. При изучении GCK-MODY среди взрослых лиц отмечается прогрессирование уровня HbA_{1c} по мере увеличения возраста (0,2 ммоль/моль в год), которое, однако, оказалось сопоставимо ($p=0,06$) с прогрессированием уровня HbA_{1c} в группе контроля (здоровые члены семей) [36]. Нами выявлена умеренная положительная корреляция между уровнем гликемии натощак и возрастом пациентов, однако не выявлено повышения уровня HbA_{1c} с увеличением возраста обследования. Таким образом, нельзя однозначно говорить об отсутствии прогрессирования нарушений углеводного обмена в детском возрасте при GCK-MODY.

В нашем исследовании экзогенно-конституциональное ожирение было выявлено у 4,2% детей, что сопоставимо ($p>0,05$) с данными мультицентрового исследования (Астрахань, Екатеринбург, Красноярск, Самара, Санкт-Петербург) по изучению частоты ожирения среди детского населения, в котором распространенность ожирения составила 5,7% [37]. Для MODY ожирение не характерно, однако с наблюдающимся распространением ожирения в детском возрасте любая форма СД может сочетаться с ожирением, приводя к гипердиагностике СД2 у детей. В исследовании TODAY у 4,5% детей с СД2 диагностирован MODY, из них у 31,8% — GCK-MODY [38]. По данным исследований SEARCH, TODAY у детей с ожирением при отсутствии АТ необходимо проведение молекулярно-генетического исследования для исключения GCK-MODY [14, 38].

Вопрос ИР при GCK также остается открытым. Ожирение и ассоциированная с ожирением ИР обсуждаются в качестве фактора более ранней диагностики всех типов СД, в том числе и MODY [39, 40]. Мы не получили данных о более ранней диагностике нарушений углеводного обмена у пациентов с GCK-MODY с ИР по сравнению с пациентами без ИР. Наличие ИР у пациентов не оказывало влияния на показатели углеводного обмена. Однако

пациенты с ИР были значимо старше пациентов без ИР, также была выявлена положительная корреляция между возрастом обследования и индексом HOMA. Более низкая чувствительность к инсулину при GCK-MODY у детей в возрасте 13–18 лет по сравнению с допубертатными детьми и лицами старше 18 лет выявлена в исследовании K. Clément. Авторы объясняют сниженную чувствительность к инсулину пубертатной ИР [41]. Эти данные позволяют предполагать, что в развитие ИР у детей с мутацией в гене GCK наибольший вклад вносит пубертатная ИР, которая отмечается у детей с нормальной массой тела и без нарушений углеводного обмена [42].

Высокая концентрация СД в семье (отягощенный анамнез по СД в 3 поколениях) является одним из ключевых критериев, позволяющих заподозрить моногенную форму заболевания. Однако в нашем исследовании только у 50,4% пробандов наследственность была отягощена в 3 поколениях, что, вероятно всего, обусловлено недостаточной осведомленностью пациентов о состоянии здоровья родственников 2-й степени родства, а также в связи с мягкостью клинических проявлений GCK-MODY. У 8 родителей нарушения углеводного обмена были выявлены активно в связи с подозрением на наличие моногенной формы СД у ребенка. У 21,6% родителей нарушений углеводного обмена не установлено. Это может быть обусловлено недостаточной информированностью о состоянии здоровья одного из родителей по социальным причинам (развод, смерть одного из родителей и т.д.). Аутосомно-доминантное наследование не будет также прослеживаться при мутациях *de novo*. В исследовании в двух национальных центрах Словакии и Чехии проведено молекулярно-генетическое исследование генов GSK, HNF1a, HNF4a у 150 пробандов без АТ, выраженного ожирения и отягощенной наследственности. В изучаемой когорте пациентов диагноз MODY был подтвержден в 39% случаев (58 пробандов), в том числе GCK-MODY — в 29,3% (44 пробандов), из них в 18 случаях имелось бессимптомное носительство мутации родителей, в 6 случаях — мутации *de novo* [43].

GCK-MODY — это неиммунная форма СД, однако в нашем исследовании мы не исключали пациентов с повышением титра АТ при наличии у них отягощенной наследственности по СД, что позволило выявить мутации в гене GSK у 9 пациентов с АТ. АТ определялись в невысоком титре, превышающем верхнюю границу нормы не более чем в 2 раза. Наличие АТ не оказывало влияния на течение заболевания — сахароснижающая терапия не была назначена ни одному пациенту, уровень HbA_{1c} при одинаковой длительности заболевания был сопоставим с уровнем HbA_{1c} у пациентов без АТ. Однако требуется дальнейшее наблюдение за пациентами с GCK-MODY с АТ для оценки влияния наличия АТ на прогрессирование нарушений углеводного обмена.

В гене GSK не выявлено частых мутаций, в основном мутации (59%) встречаются в одной семье каждая [16]. В нашем исследовании также в большинстве случаев (59,6%) мутации встречались однократно. Наиболее часто встречались миссенс-мутации p.G261R и p.G258C, выявленные у 7 и 6 неродственных пробандов соответственно.

Во многих исследованиях показано, что пациентам с GCK-MODY для компенсации углеводного обмена

достаточно диетотерапии, за исключением случаев гестационного СД, обусловленного мутациями в гене GSK, когда показана терапия инсулином при риске макросомии плода [44]. Более того, показано, что сахароснижающая терапия при GCK-MODY не приводит к улучшению показателей углеводного обмена. Предполагается, что отсутствие эффективности терапии тесно связано с особенностями регуляции углеводного обмена при GCK-MODY, который осуществляется на более высоких показателях гликемии, чем у здоровых людей. Сниженный синтез гликогена в печени, повышенный глюконеогенез после еды, а также ранний контррегуляторный ответ на гипогликемию противодействуют сахароснижающему эффекту от лечения, кроме того, введение экзогенного инсулина приводит к снижению секреции собственного инсулина. В исследовании A. Stride и соавт. не было выявлено различия между уровнем HbA_{1c} у пациентов, получающих сахароснижающую терапию (6,5%) и диетотерапию (6,4%). При отмене сахароснижающей терапии (инсулин и ПССП) через 3 мес уровень HbA_{1c} не повышался [12]. Таким образом, пациентам с GCK-MODY не показана терапия инсулином или ПССП [1, 32]. Если пациент получает сахароснижающую терапию при выявлении гетерозиготных мутаций в гене GSK, возможна отмена сахароснижающей терапии, в том числе инсулина [12]. В нашем исследовании верификация диагноза позволила снизить долю пациентов, получающих терапию, с 15,4 до 7,7%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей нарушения углеводного обмена при GCK-MODY диагностируются чаще всего случайно, асимптоматически в любом возрасте, в том числе с рождения, характеризуются сочетанием НГН и НТГ и, как правило, не требуют назначения сахароснижающей терапии. Основными догенетическими критериями диагностики MODY являются: возраст диагностики СД 10–45 лет, отягощенная наследственность по аутосомно-доминантному типу, отсутствие потребности или небольшая потребность в инсулине при длительности заболевания (3 года и более), отсутствие ожирения и ИР, отсутствие повышения АТ. Однако анализ собственных данных и литературы показал, что не всегда GCK-MODY соответствует всем критериям MODY. При мутациях *de novo*, асимптоматическом течении нарушений углеводного обмена или низкой осведомленности о состоянии здоровья родственников может отсутствовать положительный семейный анамнез по СД. Ожирение при GCK-MODY может встречаться с популяционной частотой. У детей с GCK-MODY отмечается пубертатная ИР, встречающаяся и у здоровых детей. Нарушения углеводного обмена при GSK носят неиммунный характер, однако при выявлении персистирующей гипергликемии натощак у детей с невысоким титром одного или двух типов специфических панкреатических АТ при отягощенной наследственности по СД необходимо также проводить исследование гена GSK. Данный подход к диагностике GCK-MODY приведет к более частому выявлению новых случаев заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Персонализированный подход к прогнозированию развития и дифференциальной диагностике сахарного диабета 1 типа у детей и подростков», регистрационный номер АААА-А20-120012190131-9.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Сечко Е.А. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Кураева Т.Л. — концепция, получение, анализ данных, интерпрета-

ция результатов, написание статьи; Зильберман Л.И. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Лаптев Д.Н. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Безлепкина О.Б. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Петеркова В.А. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(S27):47-63. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>
- Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetologia*. 1975;24(1):44-53. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.24.1.44>
- Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996;384:458-460. doi: <https://doi.org/10.1038/384458a0>
- Mozzillo E, Salzano G, Barbetti F, et al. Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: impact of access to genetic testing. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(3):e15-e18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.01.003>
- Fendler W, Borowiec M, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631-2635. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2621-2>
- Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, et al. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: the Atlantic Diabetes in Pregnancy cohort. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1230-1236. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.43.5.730>
- Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №5. — С. 14-25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zilberman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):14-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561514-25>
- Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1-3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS // *Проблемы эндокринологии*. — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 369-378. [Zubkova NA, Gueva OA, Tikhonovich YuV, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of MODY1—3 cases in the Russian Federation as shown by NGS. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):369-378. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636369-378>
- Glotov OS, Serebryakova EA, Turkunova ME, et al. Whole-exome sequencing in Russian children with non-type 1 diabetes mellitus reveals a wide spectrum of genetic variants in MODY-related and unrelated genes. *Mol Med Rep*. 2019;20(6):4905-4914. doi: <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10751>
- Matschinsky FM. Regulation of pancreatic beta-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes*. 2002;51(S3):S394-S404. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s394>
- Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*. 2002;45(3):427-435. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-001-0770-9>
- Stride A, Shields B, Gill-Carey O, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia*. 2014;57(1):54-56. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3075-x>
- Feigerlová E, Pruhová S, Dittertová L, et al. Aetiological heterogeneity of asymptomatic hyperglycaemia in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2006;165(7):446-452. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0106-3>
- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055-4062. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>
- Гюева О.А., Колодкина А.А., Васильев Е.В., и др. Наследственный вариант сахарного диабета, обусловленного дефектом гена NEUROD1 (MODY6): первое описание в России // *Проблемы Эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №3. — С. 16-20. [Gueva OA, Kolodkina AA, Vasilyev EV, et al. Hereditary variant of diabetes mellitus caused by a defect of the NEUROD1 gene (MODY6): the first description in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(3):16-20. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662316-20>
- Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*. 2009;30(11):1512-1526. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21110>
- Hager J, Blanché H, Sun F, et al. Six mutations in the glucokinase gene identified in MODY by using a nonradioactive sensitive screening technique. *Diabetes*. 1994;43(5):730-733. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.43.5.730>
- Gagnoli C, Cockburn BN, Chiamonte F, et al. Early-onset Type II diabetes mellitus in Italian families due to mutations in the genes encoding hepatic nuclear factor 1 alpha and glucokinase. *Diabetologia*. 2001;44(10):1326-1329. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250100644>
- Lehto M, Wipemo C, Ivarsson SA, et al. High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes. *Diabetologia*. 1999;42(9):1131-1137. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051281>
- Lorini R, Klersy C, d'Annunzio G, et al. Maturity-onset diabetes of the young in children with incidental hyperglycemia: a multicenter Italian study of 172 families. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1864-1866. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-2018>
- Takeda J, Gidh-Jain M, Xu LZ, et al. Structure/function studies of human beta-cell glucokinase. Enzymatic properties of a sequence polymorphism, mutations associated with diabetes, and other site-directed mutants. *J Biol Chem*. 1993;268(20):15200-15204.
- Ellard S, Beards F, Allen LJ, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia*. 2000;43(2):250-253. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050038>
- Bertini C, Maioli M, Fresu P, et al. A new missense mutation in the glucokinase gene in an Italian Mody family. *Diabetologia*. 1996;39(11):1413-1414.
- Gidh-Jain M, Takeda J, Xu LZ, et al. Glucokinase mutations associated with non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus have decreased enzymatic activity: implications for structure/function relationships. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(5):1932-1936. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.5.1932>
- Mantovani V, Salardi S, Cerreta V, et al. Identification of eight novel glucokinase mutations in Italian children with maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat*. 2003;22(4):338. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.9179>
- Velho G, Blanché H, Vaxillaire M, et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*. 1997;40(2):217-224. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050666>

27. Galán M, Vincent O, Roncero I, et al. Effects of novel maturity-onset diabetes of the young (MODY)-associated mutations on glucokinase activity and protein stability. *Biochem J*. 2006;393(Pt1):389-396. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20051137>
28. McKinney JL, Cao H, Robinson JF, et al. Spectrum of HNF1A and GCK mutations in Canadian families with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Invest Med*. 2004;27(3):135-141.
29. Barrio R, Bellanné-Chantelot C, Moreno JC, et al. 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. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.6.8530>
30. Jetton TL, Liang Y, Pettepher CC, et al. Analysis of upstream glucokinase promoter activity in transgenic mice and identification of glucokinase in rare neuroendocrine cells in the brain and gut. *J Biol Chem*. 1994;269(5):3641-3654. doi: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)41910-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)41910-7)
31. Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-Muñoz A, et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med*. 2001;344(21):1588-1592. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200105243442104>
32. Velho G, Petersen KF, Perseghin G, et al. Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY-2) subjects. *J Clin Invest*. 1996;98(8):1755-1761. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI118974>
33. Овсянникова А.К., Шахтштейндер Е.В., Иванощук Д.Е., и др. Течение сахарного диабета взрослого типа у молодых лиц старше 18 лет, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GCK-MODY): данные проспективного наблюдения // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 133-140. [Ovsyannikova OK, Shakhshneider EV, Ivanoshchuk DE, et al. GCK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: prospective observation. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):133-140. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12319>
34. Hughes AE, De Franco E, Globa E, et al. Identification of GCK-maturity-onset diabetes of the young in cases of neonatal hyperglycemia: A case series and review of clinical features. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(6):876-881. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13239>
35. Дедов И.И., Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., и др. MODY2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России // *Проблемы Эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №3. — С. 3-7. [Dedov II, Zubkova NA, Arbatskaya NY, et al. MODY2: clinical and molecular genetic characteristics of 13 cases of the disease. The first description of MODY in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(3):3-7. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20095533-7>
36. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S, et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: observational case control studies. *PLoS One*. 2013;8(6):e65326. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065326>
37. Тутьян В.А., Батурич А.К., Конь И.Я., и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2014. — Т. 93. — №5. — С. 28-31. [Tutel'yan VA, Baturin AK, Kon'lya, et al. Rasprostranennost' ozhireniya i izbytochnoi massy tela sredi detskogo naseleniya RF: mul'titsentrovoye issledovanie. *Pediatr*. 2014;93(5):28-31 (In Russ.).]
38. Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med*. 2018;20(6):583-590. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.150>
39. Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest*. 1997;99(4):582-591. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI119199>
40. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(7):914-922. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250100548>
41. Clément K, Pueyo ME, Vaxillaire M, et al. Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects. *Diabetologia*. 1996;39(1):82-90. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00400417>
42. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;144(1):47-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.045>
43. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O, et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia*. 2014;57(3):480-484. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3119-2>
44. Spyer G, Macleod KM, Shepherd M, et al. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet Med*. 2009;26(1):14-18. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02622.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Сечко Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Sechko, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н., проф. [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-3920>; eLibrary SPIN: 8206-0406; e-mail: diabetkuraeva@mail.ru

Зильберман Любовь Иосифовна, к.м.н. [Lubov I. Zilberman, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0316-8314>; eLibrary SPIN: 4488-7724; e-mail: zilbermanl@yandex.ru

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., проф. [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: Olgabezlepkina@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, Professor, Academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 145-154. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12819>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sechko EA, Kuraeva TL, Zilberman LI, Laptev DN, Bezlepkina OB, Peterkova VA. Non-immune diabetes mellitus in children due to heterozygous mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY): data of 144 patients. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(2):145-154. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12819>