doi: 10.14341/probl201460151-56

Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания

К.м.н. Н.А. ЗУБКОВА[1]*, к.м.н. Н.Ю. АРБАТСКАЯ[2], д.м.н. Е.Е. ПЕТРЯЙКИНА[3], д.м.н. О.А. МАЛИЕВСКИЙ[4], д.м.н. А.Н. ТЮЛЬПАКОВ[1]

[1]ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ; [2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; [3]ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» Департамента здравоохранения Москвы; [4]ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Уфа

Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease

N.A. ZUBKOVA[1], N.YU. ARBATSKAYA[2], E.E. PETRYAIKINA[3], O.A. MALIEVSKY[4], A.N. TULPAKOV[1]

[1]Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health; [2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; [3]State budgetary health facility «Morozovskaya Children's City Clinical Hospital», Moscow Health Department, Moscow; [4]State budgetary educational institution «Bashkir State Medical University», Russian Ministry of Health, Ufa

Моногенные формы сахарного диабета являются редкой патологией среди различных вариантов нарушений углеводного обмена. В настоящее время к ним относятся варианты, обусловленные генетическими нарушениями функции β-клеток поджелудочной железы и/или факторов, участвующих в метаболизме глюкозы. Мутации в гене ядерного фактора транскрипции HNF1A приводят к развитию одного из наиболее распространенных типов моногенного диабета — MODY3. Мы приводим описание выявленных в России случаев сахарного диабета типа MODY3, связанных с мутациями гене HNF1A.

Ключевые слова: моногенный сахарный диабет, мутации в гене HNF1A, сульфонилмочевина, глюкозурия.

Monogenic forms of diabetes mellitus make up a group of rare pathologies associated with various forms of carbohydrate metabolism disorders. This group includes genetically determined dysfunction of pancreatic β-cells and/or factors participating in glucose metabolism. Mutations in the HNFIA gene encoding for the nuclear transcription factor are responsible for the development of MODY3, one of the most widespread forms of monogenic diabetes mellitus. We present the description of the cases of MODY3 caused by mutations in the HNFIA gene reported from this country.

Key words: monogenic diabetes mellitus, mutations in the HNFIA gene, sulfonylurea, glucosuria.

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний у человека. По оценкам ВОЗ, в мире насчитывается не менее 347 млн больных СД [1], и к 2030 г. данное заболевание будет входить в число 7 наиболее частых причин летальности [2]. Хотя у большинства пациентов диагностируется СД 1-го или 2-го типа, 5—10% всех случаев заболевания имеют моногенную природу. К данной группе относятся доминантнонаследуемые варианты заболевания, обусловленные дефектами одного из генов, регулирующих функцию β-клетки. Этот подтип СД, впервые описанный в 1975 г., принято именовать MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young, СД зрелого типа у молодых).

На сегодняшний день известны мутации в 11 генах, приводящие к развитию разных типов MODY, которые отличаются между собой частотой встречаемости, клинической картиной и терапевтической тактикой ведения пациентов. Несмотря на существенную вариабельность частоты MODY в различных популяциях, превалируют мутации в генах *HNF1A* и *GCK* [3]. Так, исследования английской, французской, немецкой, итальянской и испанской групп пациентов с MODY-фенотипом показали, что в 10—60% случаев встречается MODY2 (особенно среди французских и итальянских семей) [4] и в 20—65% случаев — MODY3 (в основном в английских семьях) [3, 6]. В отечественной литературе [5] присутствуют единичные описания подтвержденных случаев типа MODY3, в связи с чем мы приводим собственные наблюдения трех семей с подтвержденными мутациями в гене *HNF1A*.

Материал и методы

Гормональные исследования. Определение уровней иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида проводилось с использованием коммерческих наборов.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с использованием стандартных методов. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплифицировали фрагменты геномной ДНК, охватывающие кодирующую последовательность гена *HNF1A* с примыкающими участками интронов. После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР очищали с использованием набора PCR Purification Kit («Promega», США), а затем секвенировали на автома-

© Коллектив авторов, 2014

*e-mail: zunata2006@yandex.ru

тическом секвенаторе ABI Genetic Analyzer 3130 («Applied Biosystems», США). При проведении ПЦР и последующем секвенировании соответствующих экзонов и примыкающих участков интронов использовали следующие олигонуклеотиды:
1F, 5'-GTGCAAGGAGTTTGGTTTGTG-3';
1R, 5'-GAAGGTCATGGGGACTCAAC-3';
2F, 5'-CTGGGCTCCATAACTGCTTTC-3';
2R, 5'-CCATCTACCTGTCTGTGTAATG-3';
3F, 5'-CTGTAAGCTCCTCTGGTTCAG-3';
4R, 5'-GGAACCAAACTGAAGTGCAAAG-3';
5F, 5'-GCAAACCAATGGAGTTTGAAGTG-3';
7R, 5'-GAGACACATGCAGACTGCAATG-3';
8F, 5'-CAAGCGCAGCTGAGCAGTTC-3';
10R, 5'-CCTCCTACATCTGCCATGAAC-3'.

В качестве референсной последовательности гена *HNF1A* использовалась ссылка Genbank (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) NM_000545.5. Обозначение мутаций проводили в соответствии с рекомендациями Den Dunnen и Antonarakis [7].

Описания клинических случаев

Семья I

Я.Н., 66 лет (I.1) (мать пробанда). В возрасте 37 лет в послеоперационном периоде по поводу желчекаменной болезни отмечалась гипергликемия, которая была расценена как результат длительного введения растворов глюкозы. В 41 год во время беременности выявлена глюкозурия. Диету не соблюдала, инсулинотерапию не получала, гликемию не контролировала. Ребенок родился с нормальной массой тела. На основании проведенного в 66 лет обследования установлен СД 2-го типа, рекомендована диетотерапия.

Дочь *Я.Ю.*, 24 года (I.2.1) (пробанд). С раннего детства на фоне интеркуррентных заболеваний или избыточного потребления сладкого неоднократно определялась глюкозурия без гипергликемии. Диагноз «сахарный диабет» установлен в возрасте 15 лет на основании глюкозурии и повышения уровня гликемии натощак до 8 ммоль/л. При этом характерных для СД 1-го типа классических клинических признаков (полиурия, полидипсия, похудание) не отмечалось. Длительное время получала по 2—4 Ед инсулина короткого действия перед едой. При применении пролонгированного инсулина отмечались гипогликемии. В возрасте 22 лет больше года не соблюдала диету и не делала инъекции инсулина **(см. таблицу)**. В возрасте 24 лет на фоне беременности углеводный обмен компенсирован диетотерапией до 20 нед и в сочетании с инсулином пролонгированного действия до момента родов.

Е.А., 42 года (I.2.2), (единоутробный брат пробанда). В возрасте 38 лет при обследовании выявлена некетотическая гипергликемия до 16 ммоль/л. В анамнезе длительная глюкозурия, по поводу кото-

Клинические данные обследуемых пациентов

Пациент	Мутация	Пол	Возраст ПВ/ВЗ	Клиническая картина	HbA_{1c}, %	Глюкоза, ммоль/л		Инсулин, мЕ/л		С-пептид, нг/мл		Лечение
						0	120	0	120	0	120	
I.1	c.1137delN p.S380fsX383	Ж	66/37	СД2	7,6	7,9	9,3	2,62	—	1,02	—	Д
I.2.1		Ж	24/15	СД1	7,1	6,7	7,8	7,6	10,3	1,9	2,9	И
I.2.2		М	42/38	СД+О	8,0	16	—	—	—	—	—	И
II.1	c.865insC p.R292fsX316	М	60/40	СД2	—	—	—	—	—	—	—	Д
II.2		М	38/20	СД2	—	13						Д
II.3		Ж	14	СД	9,5	13,5		0,5	0,4	—	—	И
III.1	c.862delC p.Q291fsX341	Ж	60/25	ГД, СД2	—	—	—	—	—	—	—	И+ГК/МФ
III.2		Ж	34/10	НТГ, ГД, СД+О	11,4	6/22						И
III.3		Ж	13	СД1	7,6	6,3/11,7		1,72		0,36		ГК/МФ

Примечание. СД2 — СД 2-го типа; СД1 — СД 1-го типа; СД+О — СД с осложнениями; Д — диета; ГД — гестационный диабет; НТГ — нарушение толерантности к углеводам; ПВ/ВЗ — паспортный возраст/возраст дебюта заболевания; И — инсулинотерапия; ГК — производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид); МФ — метформин.

рой никогда не обследовался. Перенес два инфаркта. Диагностирован СД 1-го типа, осложненный полинейропатией, ангиопатией сетчатки, нефропатией, назначена инсулинотерапия. Уровень HbA_{1c} в дебюте не определялся. В настоящее время получает 40 Ед инсулина в сутки по интенсифицированной схеме. В связи с гангреной ампутирован палец ноги.

У бабушки по линии матери (старшей из 7 сестер) периодически фиксировалось повышение гликемии натощак. Известно, что ее третья, пятая и седьмая сестры заболели СД в возрасте 25 лет, имели многочисленные сосудистые осложнения. Четвертая сестра страдала ожирением, СД выявлен после 60 лет. У двоих двоюродных дядей (сыновья четвертой и пятой сестер бабушки) СД выявлен до 40 лет, один из них умер от инфаркта. У двоюродной тети (дочь седьмой сестры бабушки) СД также диагностирован до 40 лет; получает инсулинотерапию. У ее дочери периодически выявляется гипергликемия натощак.

У всех перечисленных членов семьи аутоиммунные маркеры СД (АТ к GAD, АТ к инсулину, АТ к островковым клеткам) — отрицательные **(см. рисунок)**. При молекулярно-генетическом анализе у трех членов семьи выявлена гетерозиготная мутация в экзоне 5-го гена *HNF1A*: делеция тиминового основания в положении 1137, что приводило к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона в позиции 383 (c.1137delT p.S380*fs*X383).

Семья II

В.С., 60 лет (II.1) (дед пробанда)*:* СД был выявлен в возрасте 40 лет. Лечения инсулином и сахароснижающими препаратами не получал, диету соблюдал не постоянно.

А.В., 38 лет (II.2) (отец пробанда): СД диагностирован в возрасте 20 лет. Терапию не получал. На момент обследования ребенка гликемия натощак достигала 13,0 ммоль/л.

Дочь *В.А.*, 14 лет (II.3) (пробанд). Впервые гипергликемия натощак 10,0 ммоль/л выявлена случайно при прохождении обследования для оформления санаторно-курортной карты. Тщательный сбор анамнеза помог установить, что девочку в течение года эпизодически беспокоила жажда и учащенное мочеиспускание. При обследовании выявлена гипергликемия натощак в пределах 9,0—13,5 ммоль/л и до 18,9 ммоль/л после еды, кетонурия ++. Базальные уровни инсулина — 0,5 мкМЕ/мл. На фоне внутривенного теста с глюкозой уровень инсулина оставался низкими (на 5-й минуте 0,4 мкМЕ/мл). Уровень HbA_{1c} 8,3%. Аутоиммунные маркеры СД — отрицательны. Назначена инсулинотерапия (0,43 Ед/кг/сут) (новорапид+лантус), на фоне которой гликемия нормализовалась. После молекулярно-генетической верификации MODY3 больная переведена на пероральные сахароснижающие препараты (глибенкламид 7 мг/сут, метформин 1000 мг/сут), на фоне приема которых гликемия натощак максимально до 6,2 ммоль/л, постпрандиально — до 8,1 ммоль/л, уровень HbA_{1c} снизился до 6,2%.

При анализе гена *HNF1A* у пациентов данной семьи была выявлена гетерозиготная мутация в экзоне 4: вставка цитозина в положении 865, что приводило к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона в позиции 316 (c.865insCp.R292fsX316).

Семья III

Р.А., 60 лет (III.1) (бабушка пробанда): в анамнезе — гестационный диабет (25 лет). С 60 лет получает инсулинотерапию (лантус) в сочетании с пероральными сахароснижающими средствами (гликлазид, метформин). Осложнения: полинейропатия, ангиопатия нижних конечностей.

Ш.Н., 34 лет (III.2) (мать пробанда). В возрасте 10 лет при проведении ОГТТ выявлено нарушение толерантности к углеводам и глюкозурия. Принимала гликлазид и глибенкламид с положительным эффектом. С-пептид, инсулин и HbA_{1c} в дебюте заболевания не исследовались. Во время беременности (19 лет) получала инсулинотерапию. После беременности никакой терапии не получала. При обследовании в 27 лет гликемия натощак до 6,0 ммоль/л, после еды — до 10 ммоль/л, рекомендована диетотерапия. В 2005 г. (30 лет) при планировании беременности выявлены гликемия 22 ммоль/л, HbA_{1c} 11,4%, нейропатия, ретинопатия. Назначена инсулинотерапия.

Ш.М., 13 лет (III.3) (пробанд). В связи с отягощенной наследственностью девочке постоянно проводился самоконтроль гликемии. В январе 2009 г. появились жалобы на утомляемость, боли в ногах. В мае 2009 г. впервые зафиксирована гипергликемия натощак 6,3—11,1 ммоль/л и глюкозурия. При обследовании: HbA_{1c} 7,6% (норма до 6,4%), АТ к островковым клеткам (ICA, АОК) — 0 Ед JDF (норма 0—5), АТ к глутаматдекарбоксилазе (GAD-Ab, АГДК) — 0,5 Ед/л (норма 0—1), АТ к инсулину (IAA, ААИ) 1,8 (норма 0—5 ед/л), иммуннореактивный инсулин (ИРИ) — 17 пмоль/л (20—160), инсулин 1,72 мкМЕ/мл, проинсулин 4,6 пмоль/л (3—30), отношение проинсулин/ИРИ 27 % (<20%), С-пептид в сыворотке — 0,36 нг/мл (норма 0,5—3,0). При суточном мониторировании гликемии выявлены колебания от 3,4 до 12,4 ммоль/л (в среднем 6,6 ммоль/л). На фоне терапии глибометом — 1,5 таблетки в сутки (глибенкламид 2,5 мг + метформин 400 мг) гликемия нормализовалась.

При молекулярно-генетическом исследовании у пациентов данной семьи была выявлена гетерозиготная мутация в экзоне 4 гена *HNF1A*: делеция гуанина в положении 862, что приводило к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона в позиции 341 (c.862delG p.Q291fsX341).

Обсуждение

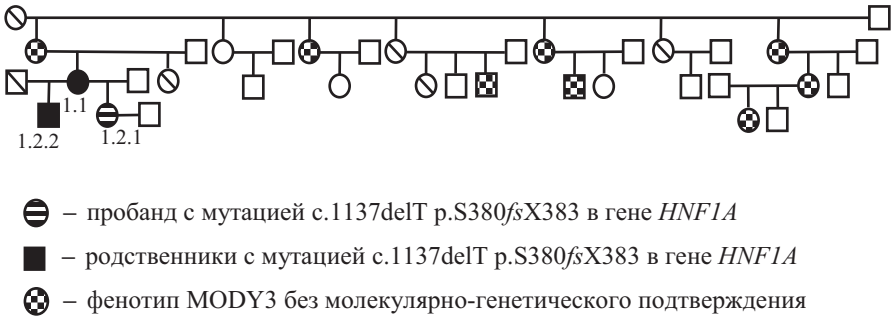
Роль мутаций в гене *HNF1A* в развитии MODY3 впервые была доказана в 1996 г. [8]. Как и другие факторы транскрипции (*HNF1B* и *HNF4A*), *HNF1A* впервые был открыт при изучении белков, ответственных за тканеспецифичную регуляцию генов экспрессии в печени. *HNF1A*, *HNF1B* и *HNF4A* принадлежат к семье факторов транскрипции, совместно управляющих экспрессией генов в период эмбрионального развития и в течение всей жизни. Факторы транскрипции (белки) контролируют процесс синтеза мРНК на матрице ДНК (транскрипцию) путем связывания со специфичными участками ДНК [9]. Они обеспечивают снижение (репрессоры) или повышение (активаторы) константы связывания РНК-полимеразы с регуляторными последовательностями регулируемого гена [10, 11]. Ген *HNF1A* картирован на длинном плече хромосомы 12, имеет 10 кодирующих экзонов и кодирующую последовательность из 1893 пар нуклеотидов. Состоящий из 631 аминокислотного остатка регуляторный белок выступает в качестве гомеодоменсодержащего фактора транскрипции, экспрессирующегося в панкреатических β-клетках, печени, кишечнике, почках. В β-клетках поджелудочной железы этот фактор играет важную роль в транскрипции генов, участвующих в секреции инсулина, транспорте и метаболизме глюкозы (GLUT2), транспорте аминокислот, а также синтезе нескольких митохондриальных ферментов, так или иначе связанных с синтезом инсулина [12]. В почках *HNF1A* экспрессируется в клетках канальцев, что клинически ассоциировано с глюкозурией [13]. В печени эти белки регулируют биосинтез липопротеинов [14]. В случае развития MODY3, мутации гена *HNF1A* приводят к нарушению секреции инсулина и/или снижению количества β-клеток, а также снижению почечного порога для глюкозы.

Определяющей чертой факторов транскрипции является наличие в их составе одного или более доменов, которые взаимодействуют с характерными участками ДНК, расположенными в регуляторных областях генов. Ген *HNF1A* состоит из трех функциональных областей: N-терминального домена димеризации (остатки 1—32), С-концевого домена трансактивации (остатки 281—628) и ДНК-связывающего домена (остатки 98—280). Мутации в *HNF1A* наиболее часто локализованы в ДНК-связывающем домене, в 3 раза реже в трансактивационном домене и крайне редко в промоторе [15]. Экспериментальные данные показали, что мутации в гене *HNF1A,* локализованные в трансактивационном домене, могут оказывать доминантный негативный эффект, влияя на трансактивационный потенциал димеров [16]. Следует отметить, что ядерный фактор транскрипции *HNF1A* относится к активируемым факторам.

Глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты и кетоновые тела стимулируют секрецию инсулина, поступая в клетку и активируя фактор транскрипции, который затем связывается с ДНК, вызывая активацию транскрипции. Точный механизм, посредством которого мутации в генах факторов транскрипции приводят к развитию СД, до настоящего времени неизвестен. Появляется все больше доказательств, что ядерные факторы гепатоцитов играют ключевую роль в развитии, регулировании пролиферации и метаболизме β-клеток. Сочетание этих факторов, вероятно, приводит со временем к прогрессированию дисфункции β-клеток [3].

Более 300 различных мутация, приводящих к развитию MODY3, были обнаружены как в кодирующей последовательности, так и в промоторе гена *HNF1A* (http://www.hgmd.cf.ac.uk/). Масштабное исследование [15], проведенное в Англии в 2006 г. среди 413 семей с фенотипом MODY, выявило 193 различные мутации в гене *HNF1A* в 373 семьях. Дефекты *HNF1A* включали миссенс- (52,6%) и нонсенс-мутации (8,3%), инсерции и дупликации (5,6%), делеции (18,6%), инверции/делеции (1,5%), мутации зоны промотора (6,7%) сайтов сплайсинга (6,7%), а также 4 мутации по типу сдвига рамки считывания [15]. Наиболее частой локализацией мутаций были экзоны 2 и 4 (ДНК-связывающий домен), реже экзоны 5 и 10 (трансактивационный домен). В результате наиболее часто выявляемой мутации по типу «сдвига рамки считывания» в экзоне 4 (Pro291fsinsA или Pro291fsinsC) синтезируется укороченный белок длиной в 315 аминокислот [17]. Эта мутация довольно широко распространена в Японии, Великобритании, Германии и Финляндии: поэтому исследователи предположили, что кодон 291 является «горячей точкой» мутагенеза и занимает особое положение в структуре белковой молекулы фактора [8, 18—20]. Так и мы выявили ранее известные мутации c.865insCp.R292fsX316 [14] и c.862delGp.Q291*fs*X341 [18], затрагивающие данную область гена. Достоверных корреляционных зависимостей между возрастом начала диабета, клиническими проявлениями, способом лечения, локализацией мутаций и ее типами не обнаружено [18].

Диагностика всех вариантов MODY базируется, прежде всего, на доминантном типе наследования, раннем начале и отсутствии или низкой потребности в инсулине. Однако в зависимости от экспрессии того или иного гена, фенотип заболевания в каждом случае будет иметь отличительные черты. Для MODY3 характерно относительно позднее начало (вторая и третья декады жизни), но быстрое прогрессирование заболевания от нарушенной толерантности к глюкозе до СД [3, 21, 22]. До подросткового возраста нарушения углеводного обмена у большинства пациентов с мутациями в гене *HNF1A* возникают крайне редко. MODY3 диагностируется,



Родословная семьи I.

как правило, между 10 и 40 годами [23] Манифестация заболевания обычно провоцируется факторами, вызывающими снижение чувствительности к инсулину. Так, в семьях с доказанной моногенной природой нарушений углеводного обмена их манифестация приходится на период полового созревания и высоких темпов роста, что отчетливо видно на примере наших пациентов. Рядом исследований [24, 25] доказано достоверное снижение тощаковой и стимулированной инсулиновой секреции, в том числе проинсулина и С-пептида. Сниженная секреция инсулина в ответ на введение глюкозы иногда может предшествовать нарушениям гликемии, выявляемым в ходе ОГТТ [26]. Следует отметить, что по сравнению с MODY2 гликемия через 2 ч после углеводной нагрузки при дефекте *HNF1A* значительно выше [13]. Часто выявляется диабетический тип кривой. Таким образом, клиническая картина MODY3 характеризуется несколькими вариантами течения. Чаще всего заболевание протекает как СД 1-го типа. Нетипичным является отсутствие кетоза при манифестации заболевания и благоприятное течение: характерна удовлетворительная компенсация заболевания (содержание HbA_{1c} ⩽8%) на фоне малой потребности в инсулине. Однако на примере пациента из второй семьи видно, что кетоз при MODY3 возможен. Следовательно, наличие кетоза в дебюте наследственно обусловленного СД не должно служить критерием исключения при подозрении на MODY. Кроме того, описанное клиническое наблюдение позволяет опровергнуть существующее мнение о MODY как о не угрожающем жизни состоянии. Нередко потребность в инсулине не нарастает в течение многих лет, в том числе и на фоне интеркурентных заболеваний (как у дедушки и бабушек наших пациентов). Описаны гипогликемии даже при использовании небольших доз пероральных сахароснижающих средств и малых доз инсулина продленного действия [27]. На примере нашей пациентки из первой семьи мы можем видеть, что в течение 7 лет с момента верификации диагноза пришлось отказаться от применения даже небольших доз инсулина. Кроме того, MODY3 может протекать в виде непрогрессирующей умеренной гипергликемии натощак (глюкоза в плазме 7—8,5 ммоль/л) без клинических признаков СД или нарушенной толерантности к глюкозе (глюкоза через 2 ч после нагрузки 7,8—11,1 ммоль/л), сохраняющейся в течение 2 лет и более. Поскольку MODY3 ассоциирован с прогрессирующим снижением инсулиновой секреции, для него характерно развитие всего спектра сосудистых осложнений, особенно ретинопатии [25]. Кроме того, для пациентов с MODY3 характерно снижение почечного порога для глюкозы, которое клинически проявляет себя бессимптомной глюкозурией в сочетании с нормогликемией [28]. Анамнез наших пациентов из первой семьи, у которых была выявлена ранее описанная мутация c137delTp. S380fsX383, показывает, насколько данный симптом важен для ранней верификации диагноза. У единоутробных брата и сестры в первой семье глюкозурия выявлена в одном возрасте, однако отсутствие дальнейшего обследования и лечения у брата привело к развитию тяжелых сосудистых осложнений и инвалидизации. Еще раз отметим, что именно сочетание глюкозурии с нормогликемией у пациентов без заболеваний почек должно стать причиной обращения к эндокринологу и началом диагностического поиска.

Вид терапии данного типа MODY в настоящее время не вызывает сомнений. Хотя пациенты с мутациями в гене *HNF1A* по сравнению с другими типами MODY наиболее чувствительны к гипогликемическому эффекту препаратов сульфонилмочевины [27], по мере снижения инсулиновой секреции не исключено назначение инсулинотерапии.

Заключение

Описанные случаи MODY3 расширяют наши представления об одном из наиболее частых типов MODY и создают предпосылки для усовершенствования диагностики данного заболевания, генетического консультирования и разработки патогенетических подходов к лечению.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.А. Зубкова, Н.Ю. Арбатская, Е.Е. Петряйкина, О.А. Малиевский А.Н. Тюльпаков

Сбор и обработка материала — Н.А. Зубкова, Н.Ю. Арбатская, Е.Е. Петряйкина, О.А. Малиевский

Написание текста — Н.А. Зубкова

Редактирование — О.А. Малиевский, А.Н. Тюльпаков

ЛИТЕРАТУРА

1. *Danaei G., Finucane M.M., Lu Y., Singh G.M., Cowan M.J., Paciorek C.J., Lin J.K., Farzadfar F., Khang Y.H., Stevens G.A., Rao M., Ali M.K., Riley L.M., Robinson C.A., Ezzati M.* National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370.
2. Global status report on noncommunicable diseases 2010. WHO (Geneva) 2011.
3. *Pearson E.R., Velho G., Clark P., Stride A., Shepherd M., Frayling T.M., Bulman M.P., Ellard S., Froguel P., Hattersley A.T.* β-Cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1α and glucokinase mutations. Diabetes 2001; 50: Suppl 1: S101—S107.
4. *Дедов И.И., Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю.,* Акопова *А.Г., Тюльпаков А.Н.* MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России». Пробл эндокринол 2009; 3.
5. *Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Еремина И.А., Иванова О.Н., Прокофьев С.А.* Особенности течения MODY3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2-го типа. Сахарный диабет 2013; 2.
6. *Costa A., Bescos M., Velho G., Velho G., Chevre J., Vidal J., Sesmilo G., Bellanne-Chantelot C., Froguel P., Casamitjana R., Rivera-Fillat F., Gomis R., Conget I.* Genetic and clinical characterisation of maturity-onset diabetes of the young in Spanish families. Eur J Endocrinol 2000, 142: 4: 380—386.
7. *Den Dunnen J.T., Antonarakis S.E.* Nomenclature for the description of human sequence variations. Hum Genet. 2001; 109: 1:121—124. PubMed PMID: 11479744.
8. *Yamagata K., Oda N., Kaisaki P.J., Menzel S., Furuta H., Vaxillaire M., Southam L., Cox R.D., Lathrop G.M., Boriraj V.V., Chen X., Cox N.J., Oda Y., Yano H., Le Beau M.M., Yamada S., Nishigori H., Takeda J., Fajans S.S., Hattersley A.T., Iwasaki N., Hansen T., Pedersen O., Polonsky K.S., Bell G.I. et al.* Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3) Nature 1996; 384: 6608: 455—458.
9. *Latchman D.S.* Transcription factors: an overview. Int J Biochem Cell Biol 1997; 29: 12: 1305—1312. DOI:10.1016/S1357-2725(97)00085-X. PMID 9570129.
10. *Nikolov D.B., Burley S.K.* RNA polymerase II transcription initiation: a structural view. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 1: 15—22. DOI:10.1073/pnas.94.1.15. PMID 8990153,25.
11. *Roeder R.G.* The role of general initiation factors in transcription by RNA polymerase II. Trends Biochem Sci 1996; 21: 9: 327—335. DOI:10.1016/0968-0004(96)10050-5. PMID 8870495.
12. *Odom D.T.* Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. Science 2004; 303: 1378—1381.
13. *Stride A., Ellard S., Clark P., Shakespeare L., Salzmann M., Shepherd M., Hattersley A.T.* Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. Diabetes Care 2005; 28: 7: 1751—1756.
14. *Ladias J.A., Hadzopoulou-Cladaras M., Kardassis D. et al.* Transcriptional regulation of human apolipoprotein genes ApoB, ApoCIII, and ApoAII by members of the steroid hormone receptor superfamily HNF-4, ARP-1, EAR-2, and EAR-3. J Biol Chem 1992; 267: 15849—15860.
15. *Ellard S.* Hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF-1-alpha) mutations in maturity-onset diabetes of the young. Hum Mutat 2000; 16: 377—385.
16. *Datz N., Nestoris C., von Schütz W., Danne T., Driesel A.J., Maringa M., Kordonouri O.* Source Clinical parameters for molecular testing of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)]. Dtsch Med Wochenschr 2011; 136: 21: 1111—1115. doi: 10.1055/s-0031-1280519.
17. *Wang H., Antinozzi P.A., Hagenfeldt K.A., Maechler P., Wollheim C.B.* Molecular targets of a human HNF1 alpha mutation responsible for pancreatic beta-cell dysfunction. EMBO J 2000, 19: 16: 4257—4264 with MODY 3 (hepatocyte nuclear factor1-alpha gene mutations). Diabet Med 1999; 16: 731—735.
18. *Awa W.L., Thon A., Raile K., Grulich-Henn J., Meissner T., Schober E., Holl R.W.* DPV-Wiss. Study Group. Genetic and clinical characteristics of patients with HNF1A gene variations from the German-Austrian DPV database. Eur J Endocrinol 2011; 164: 4: 513—520. doi: 10.1530/EJE-10-0842. PubMed PMID: 21224407.
19. *Kaisaki P.J., Menzel S., Lindner T. et al.* Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in MODY and early-onset NIDDM: evidence for a mutational hotspot in exon 4. Diabetes 1997; 46: 528—535.
20. *Harries L.W., Hattersley A.T., Ellard S.* Messenger RNA transcripts of the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene containing premature termination codons are subject to nonsense-mediated decay. Diabetes 2004; 53: 2: 500—504.
21. *Johansen A., Ek J., Mortensen H.B., Pedersen O., Hansen T.* Half of clinically defined maturity-onset diabetes of young patients in Denmark do not have mutations in HNF4A, GCK and TCF1. J Clin Endocrinol Metabol 2005; 90: 4607—4614.
22. *Doria A., O'Keeffe C., Yang Y., Orban T., Malecki M., Warram J.H.* Phenotypic characteristic of early-onset autosomal-dominant Type 2 diabetes unlinked to known maturity – onset diabetes of the young (MODY) genes. Diabetes Care 1999; 22: 253—262.
23. *Bellanne-Chantelot C., Chauveau D., Gautier J.F., Dubois-Laforgue D., Clauin S., Beaufils S., Wilhelm J.M., Boitard C., Noel L.H., Velho G., Timsit J.* Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. Ann Int Med 2004; 140: 7: 510—517.
24. *Frayling T.M., Evans J.C., Bulman M.P., Pearson E., Allen L., Owen K., Bingham C., Hannemann M., Shepherd M., Ellard S., Hattersley A.T.* β-Cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. Diabetes 2001; 50: Suppl 1: 94—100.
25. *Isomaa B., Herricsson M., Lehto M., Forsblpm C., Karanko S., Sarelin L., Häggblom M., Groop L.* Chonic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. Diabetologia 1998; 41: 467—473.
26. *Byrne M.M., Sturis J., Menzel S., Yamagata K., Fajans S.S., Dronsfield M.J., Bain S.C., Hattersley A.T., Velho G., Froguel P., Bell G.I., Polonsky K.S.* Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. Diabetes 1996; 45: 11: 1503—1510.
27. *Pearson E.R., Liddell W.G., Shepherd M., Corrall R.J., Hattersley A.T.* Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. Diabet Med 2000; 17: 543—545.
28. *Pontoglio M., Prie D., Cheret C., Doyen A., Leroy C., Froguel P., Velho G., Yaniv M., Friedlander G.* HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. EMBO Rep 2000; 1: 4: 359—365.