

МОНОГЕННЫЙ ДИАБЕТ В СТРУКТУРЕ ДИАБЕТА У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

И.Л. Никитина, И.Ю. Артемьева, Т.А. Ходюченко, Е.С. Васичкина, А.А. Костарева

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Никитина Ирина Леоровна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); *Артемьева Ирина Юрьевна* — научный сотрудник НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Ходюченко Татьяна Александровна* — научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Васичкина Елена Сергеевна* — научный сотрудник Института сердца и сосудов ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Костарева Анна Александровна* — директор Института молекулярной биологии и генетики ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: nikitina0901@gmail.com (Никитина Ирина Леоровна).

Резюме

Моногенный диабет представлен неонатальным диабетом и MODY. Часто моногенный диабет первоначально может быть диагностирован как 1 или 2 тип диабета. Однако корректный диагноз необходим для внесения изменений в терапию, а также для генетического консультирования членов семьи. В статье представлены собственные клинические наблюдения двух семей с MODY3, когда уточнение диагноза позволило диагностировать диабет на доклинической стадии, а также объяснить ассоциированные синдромы. Ранняя диагностика диабета ведет к превенции манифеста заболевания и его осложнений.

Ключевые слова: моногенный диабет, MODY, неонатальный диабет, дети.

ROLE OF MONOGENIC DIABETES IN STRUCTURE OF DIABETES MELLITUS IN CHILDREN: DIAGNOSTICS AND GENETIC PROGNOSIS

I.L. Nikitina, I.Yu. Artemieva, T.A. Khodyuchenko, E.S. Vasichkina, A.A. Kostareva

Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratova st., St. Petersburg, Russia, 197341. E-mail: nikitina0901@gmail.com (Irina L. Nikitina — MD, Head of Research Laboratory of pediatric endocrinology, Research Institute of Endocrinology, Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

Monogenic diabetes includes neonatal diabetes and MODY. Often monogenic diabetes initially can be diagnosed as type 1 or type 2 diabetes. However, making of the correct diagnosis is required for changing of therapy and genetic counseling of family members. In this article the own clinical observations of two families with MODY 3 are presented. Confirmation of genetic mutation in HNF-1 α gene leads to early diagnostics of diabetes and prevention of microvascular complications in some family members and explanation of some associated clinical features in this patients.

Key words: monogenic diabetes, MODY, neonatal diabetes, children.

Статья поступила в редакцию 14.05.14 и принята к печати 25.05.14.

Сахарный диабет (СД) у детей представлен этиологически гетерогенной группой метаболических заболеваний, среди которых СД 1 типа (СД 1) занимает лидирующие, но не абсолютные в количественном отношении позиции. Эпидемический рост заболеваемости, «омоложение» возраста манифеста и старта специфических осложнений, ранняя инвалидизация и сокращение продолжительности жизни определяют непреходящую актуальность поиска и внедрения новых эффективных технологий в диагностику и терапию СД. В последние годы изменились представления о структуре СД у детей. Благодаря расширению диагностических возможностей в мире накапливается опыт выявления неиммунных вариантов диабета, опровергая сложившееся мнение об исключительной инцидентности СД 1 типа в детской популяции. Между тем диагностические ошибки в установлении этиологии диабета способны привести к неверной тактике в выборе терапии основного заболевания, планировании скрининга осложнений, определении отдаленного прогноза и наследственного риска. Известные в настоящее время варианты сахарного диабета у детей, не относящиеся к 1 типу, в большинстве своем не имеют четких патогномичных проявлений, что затрудняет их диагностику, определяя необходимость анализа данных в совокупности, включая клиничко-лабораторные симптомы, особенности дебюта и течения болезни, ответа на проводимую терапию. Диагностический поиск в данной ситуации наиболее часто заключается в выявлении СД типа 2 (СД 2) и моногенного сахарного диабета (МГСД) [1–5].

С расширением возможностей молекулярно-генетического исследования накапливается опыт выявления наследственных типов СД. У детей МГСД в большинстве случаев связан с мутацией генов — регуляторов инсулиновой секреции; гораздо реже причиной могут стать мутации генов — рецепторов инсулина. МГСД может протекать изолированно либо присутствовать в составе таких генетических синдромов, как синдромы Дауна, Клайнфельтера, Тернера, Вольфрама, Лоуренса-Муна-Бидля, Прадера-Вилли, атаксия Фридрейха, хорей Хантингтона, порфирия и др. Диагностика МГСД представляет определенные трудности, так как предполагает знание клинических особенностей отдельных вариантов и требует молекулярно-генетического подтверждения. Есть наблюдения, что большинству пациентов с МГСД в дебюте ошибочно диагностируется СД 1 или 2 типов, что может негативно влиять на выбор стартовой терапии, прогнозирование степени риска и проведение превентивного мониторинга среди других членов

семьи. По тем же причинам сложно судить об истинной распространенности данной патологии в детской популяции. МГСД следует заподозрить при наличии следующих характеристик, которые не являются абсолютными и должны рассматриваться в совокупности с отсутствием типичных для СД 1 или 2 симптомов:

- аутосомно-доминантный тип наследования СД;
- сочетание с врожденной нейросенсорной глухотой, атрофией зрительного нерва, характерными синдромальными проявлениями;
- инсулинорезистентность, низкая потребность в инсулине с возможностью прекращения инсулинотерапии в фазе частичной ремиссии;
- отсутствие аутоантител;
- варианты манифеста в неонатальном периоде или в пубертате [6, 7].

Мы остановимся на характеристиках некоторых наиболее изученных вариантов МГСД, в результате правильной диагностики которых существует реальная возможность вмешательства в терапию с улучшением прогноза течения заболевания. Говоря о МГСД с дебютом в раннем возрасте, известном под названием неонатального СД, следует обсудить МГСД вследствие активирующих мутаций гена *KCNJ11*, контролирующего закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов (*Kir 6.2*), и МГСД вследствие мутации гена рецептора сульфонилмочевины *ABCC8 — SUR1*. Клинически в обоих случаях возможно развитие как перманентного (чаще при *Kir 6.2*), так и транзиторного неонатального СД. При МГСД *Kir 6.2* в 90 % случаев мутация спонтанная, наследственность не отягощена, однако описаны и семейные случаи. У большинства пациентов имеет место изолированная клиника СД; у 20 % СД сочетается с задержкой нервно-психического развития, эпилепсией (*Development delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes*, или *DEND-синдром*). В дебюте у трети пациентов развивается кетоацидоз, может не обнаруживаться С-пептид. МГСД *SUR1* также может протекать изолированно или с задержкой нервно-психического развития. Ранее в терапии рекомендовалась терапия инсулином. Однако исследованиями последних лет была установлена высокая эффективность терапии препаратами сульфонилмочевины в высоких дозах без риска гипогликемий. Результаты наблюдательных исследований свидетельствовали также о возможности последующего снижения дозы сульфонилмочевины при сохранении хорошего гликемического контроля. Есть зарубежные публикации, свидетельствующие о сохранении у части больных в возрасте от 3 месяцев до 36 лет, получавших препараты сульфонилмочевины, стойкой компенсации более 1 года после

отмены ранее назначенных препаратов инсулина, а также отечественные наблюдения улучшения метаболического контроля при назначении препаратов сульфонилмочевины у ранее декомпенсированных больных [8–14].

К МГСД с дебютом в молодом, чаще пубертатном, возрасте, относятся варианты MODY (**m**aturity-**o**nset **d**iabetes of the young), возможность которых следует рассматривать во всех случаях, когда присутствует семейный анамнез диабета. Известно, что к его возникновению приводят аутосомно-доминантные мутации в генах, кодирующих следующие белки: глюкокиназу (GCK, тип MODY2); ядерный фактор гепатоцитов 1 α (HNF-1 α , тип MODY3); ядерный фактор гепатоцитов 4 α (HNF-4 α , тип MODY1); фактор 1, регулирующий экспрессию гена инсулина (IPF1, тип MODY4); ядерный фактор гепатоцитов 1 β (HNF-1 β , тип MODY5); фактор 1 нейрональной дифференцировки (NeuroD1/ β 2, тип MODY6) [15–19]. В настоящее время описано более 10 вариантов MODY; к наиболее частым относятся MODY3, MODY1, MODY2. Наиболее часто встречающимися нарушениями при MODY-диабете являются мутации в генах, кодирующих глюкокиназу и транскрипционный фактор HNF1 α (около 2/3 случаев) [19]. В геноме человека локус гена HNF-1 α расположен на 12q хромосоме и транскрибируется в клетках печени, поджелудочной железы, почек и ряде других органов. Транскрипт гена HNF-1 α является транскрипционным фактором, который регулирует, в частности, экспрессию гена инсулина и транспортера глюкозы GLUT-2 в β -клетках поджелудочной железы [20]. К настоящему моменту в большинстве популяций обнаружено около 414 мутаций в промоторной и кодирующей областях гена [21]. Клинически MODY3 характеризуется отягощенным по СД семейным анамнезом — наследованием по аутосомно-доминантному типу, «мягким» началом без склонности к кетоацидозу, возможностью нормогликемии натощак с высоким (> 5 ммоль/л) приростом гликемии в ответ на углеводную нагрузку в стандартном оральном глюкозотолерантном тесте, сниженным почечным порогом, в связи с чем может определяться глюкозурия при нормогликемии, продолжительным (> 3 лет) периодом «медового месяца», длительной сохранной инсулиновой секрецией с уровнем С-пептида в пределах референсного диапазона. Данные особенности затрудняют раннюю диагностику СД, что влияет на развитие сосудистых осложнений. Имеет место высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины, назначение которых позволяет добиться улучшения гликемического контроля у ранее декомпенсированных больных. При высоком

риске гипогликемий некоторые авторы рекомендуют замену препаратов сульфонилмочевины на глиниды (напр., натеглинид) [22]. СД вследствие мутации гена HNF-4 α (MODY1) по клиническим характеристикам и терапевтической тактике подобен предыдущему варианту, но отсутствует нарушение почечного порога. Может быть диагностирован, когда имеют место клинические проявления MODY3, но при генетическом исследовании не подтверждается мутация гена HNF1 α .

СД вследствие мутации гена глюкокиназы (MODY2) сложен для диагностики из-за скудности проявлений. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинические симптомы, как правило, отсутствуют. Характерными являются длительная «мягкая» гликемия натощак (5–8,5 ммоль/л), высоконормальный или пограничный уровень Hb_{A1c}, невысокий прирост гликемии (< 3,5 ммоль/л) через 2 часа после нагрузки глюкозой, случаи гипергликемии натощак или нетяжелого СД среди родственников. Установлен низкий риск сосудистых осложнений. Ответ на фармакотерапию (оральные сахароснижающие препараты, инсулин) низкий, в большинстве случаев в детском возрасте пациенты не нуждаются в медикаментозной терапии [8, 23, 24].

В качестве собственных клинических наблюдений мы приводим истории двух семей, в которых был диагностирован MODY3.

Семья 1. Пациент Б., впервые обратился в возрасте 5 лет по поводу повышения гликемии прандиально до 8,5 ммоль/л. При обследовании установлена семейная история сахарного диабета по материнской линии — СД больны мать, тетя и бабушка. Из анамнеза пациента установлено, что он родился от 1 беременности, протекавшей на фоне СД 1, хронического пиелонефрита единственной почки, аутоиммунного тиреоидита, токсикоза, гестоза, уреаплазмоза, кандиломатоза; на сроке 6–7 нед. — угроза прерывания; 17 нед. — обострение хронического пиелонефрита. Роды преждевременные на сроке 35 недель, путем кесарева сечения, оценка по шкале Апгар 7/7 б.. Длина тела при рождении 48 см, масса 2980 гр. На первом году рос и развивался по возрасту. Наблюдался неврологом по поводу перинатального поражения ЦНС. Из перенесенных состояний — в 6 месяцев острый пиелонефрит, в 2011 году впервые диагностированы нарушения ритма сердца — транзиторная а-в блокада 1–2 степени. Занимался профессионально спортом (хоккей). При обследовании имел вес 28 кг, рост 132 см, SDS роста +0,9 см, индекс массы тела 16 кг/м². Уровень гликированного гемоглобина 5,05 %, С-пептид 3,51 (норма

1,1–4,4), глюкозурия отр., глюкозотолерантный тест: гликемия натощак 4,79 ммоль/л, инсулин 32 (17,8–173,0 пмоль/л), через 2 часа после нагрузки глюкозой — гликемия 5,07 ммоль/л, уровень инсулина 67,3 пмоль/л; по данным мониторинга уровня гликемии в том числе непрерывном суточном мониторинге системой MiniLink, уровень гликемии натощак 3,81–4,87 ммоль/л, постпрандиально 4,0–8,2 ммоль/л. Наблюдается в Центре в течение 2 лет, нарушения углеводного обмена не прогрессируют.

История матери (34 года): дебют СД в возрасте 13 лет случайно, при обследовании для уточнения генеза анемии. Выявлена гипергликемия 13 ммоль/л. До 17 лет находилась на диетотерапии. В возрасте 17 лет прогрессирование гипергликемии до 20–25 ммоль/л, в связи с чем присоединена инсулинотерапия (Лантус, Хумалог) в базис-болюсном режиме. Гликированный гемоглобин 8 %. Из сопутствующей патологии имеет место хронический пиелонефрит, осложнившийся в 2001 году абсцессом почки, по поводу чего была проведена левосторонняя нефрэктомия.

История бабушки (56 лет): дебют СД в возрасте около 50 лет, находится на инсулинотерапии, имеют место длительные эпизоды самостоятельной отмены инсулинотерапии, контроль гликемии — редкий, диету не соблюдает. Углубленно не обследована, данных за наличие сопутствующей патологии нет.

История тети: Дебют СД в возрасте 16 лет, инсулинотерапия с 30 лет. Строго диетические рекомендации не соблюдает, контроль гликемии непостоянный. Проживает в Германии, поэтому в настоящее время молекулярно-генетическое обследование не проведено. У ее дочери с 13 лет

отмечены легкие гипогликемические состояния на фоне физической нагрузки.

При молекулярно-генетическом исследовании всех кодирующих экзонов гена *HNF-1α* методом прямого двунаправленного секвенирования на аппарате ABI PRISM 3130 после выделения ДНК из лимфоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции обнаружена мутация rs137853243 P112L, ассоциированная с диабетом типа MODY3. Данная мутация обнаружена у пациента Б., его мамы и бабушки. Известно, что при данной мутации, приводящей к потере функции белка, снижается его способность специфично связываться с сайтом на ДНК, что приводит к подавлению транскрипции локуса-мишени (Рис. 1, 2).

Таким образом, в результате подтверждения вышеуказанной мутации у пациента — ребенка 5 лет — на доклинической стадии был диагностирован моногенный диабет (MODY3), что позволило спланировать программу мониторинга гликемии, возможных микроангиопатий, а также определить комплекс рекомендаций по образу жизни и диетотерапии, направленных на предотвращение манифестации диабета.

Семья 2. Пациентка А., 4 лет, наблюдается в клинике с сентября 2013 г. Обратилась с жалобами на нестабильный уровень гликемии с целью уточнения генеза патологии, подбора терапии и определения дальнейшей тактики ведения. Из анамнеза: от третьей нормально протекавшей беременности, третьих срочных оперативных родов. При рождении длина тела 50 см, масса 3300 гр. Период новорожденности без особенностей. Росла и развивалась по возрасту. Из перенесенных состояний — редкие

Рисунок 1. Семья 1. Результаты секвенса гена *HNF-1α* — мутация rs137853243 P112L

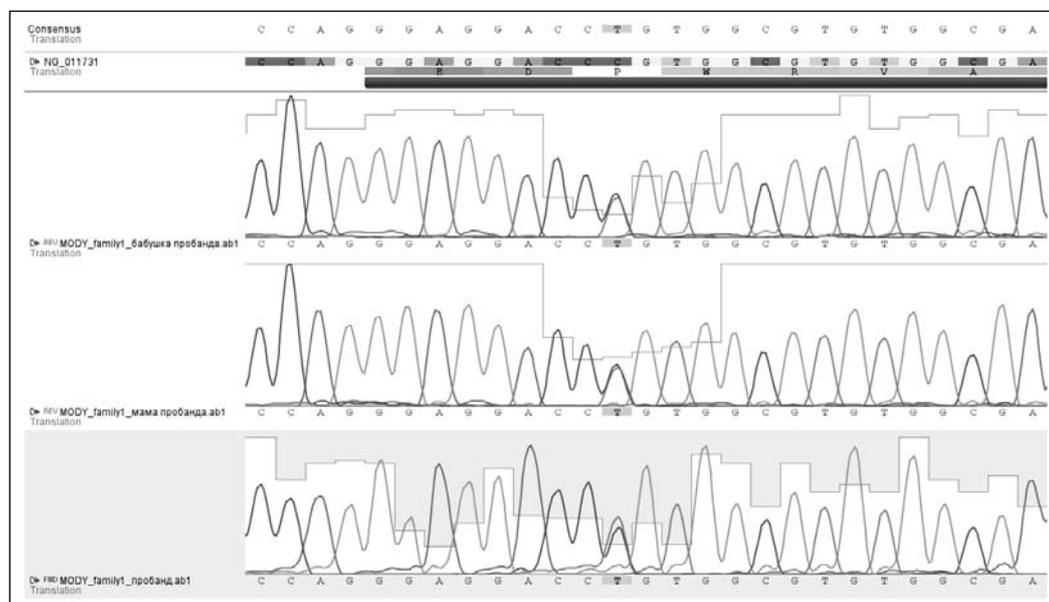
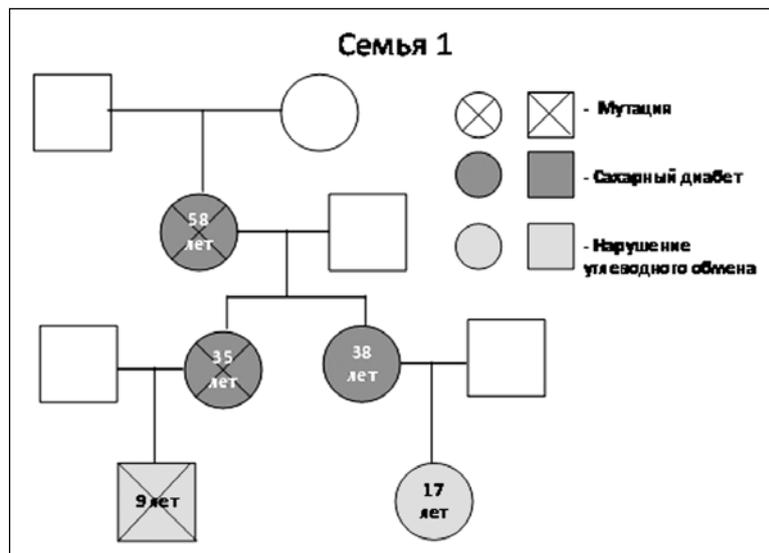


Рисунок 2. Наследование мутации rs137853243 P112L среди кровных родственников



ОРВИ. Обращала внимание сильная семейная история нарушений углеводного обмена по отцовской линии (дед, прадед, двоюродная бабушка имели диагноз СД 1; у отца и тети имеют место гипергликемии до 10 ммоль/л — не обследованы, диагноз не уточнен, терапии не получали).

Впервые обратились к эндокринологу в январе 2013 в связи со случайно выявленной глюкозурией (2,8 ммоль/л) в общем анализе мочи. Далее в июне 2013 г. при контроле гликемии была установлена гипергликемия натощак 7,1 ммоль/л, сопровождавшаяся глюкозурией 2,8 ммоль/л, на фоне чего общее состояние ребенка оставалось удовлетворительным. При углубленном обследовании КОС: рН 7,37, ВЕ 4,7 ммоль/л, уровень HbA1c 10,5 %, инсулин 2,0 мкЕ/мл (снижен), С-пептид 0,8 нг/мл (снижен). Выполнен стандартный пероральный глюкозотолерантный тест: гликемия натощак 4,67 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой 8,62 ммоль/л. Диагностирован СД 1 типа; после короткого курса инсулинотерапии вследствие гипогликемий отменен инсулин, рекомендована диета и мониторинг гликемии.

Наблюдается в эндокринологическом отделении ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» с сентября 2013 г. Клинически: состояние удовлетворительное. Конституция нормостеническая. Состояние питания удовлетворительное. Вес 18,1 кг, SDS веса +0,5. Рост 104,5 см, SDS роста -0,2, индекс массы тела 16,57. Половое развитие по Таннеру: Ma1, Ax1, P1, Me (-). По органам и системам без особенностей. По данным проведенного обследования: гликированный гемоглобин 6,25 %; по данным мониторинга уровня гликемии, в том числе непрерывным суточным мониторингом системой MiniLink: глюкоза крови натощак в пределах 5,9–6,73 ммоль/л, постпрандиально — 6,0–9,9 ммоль/л.

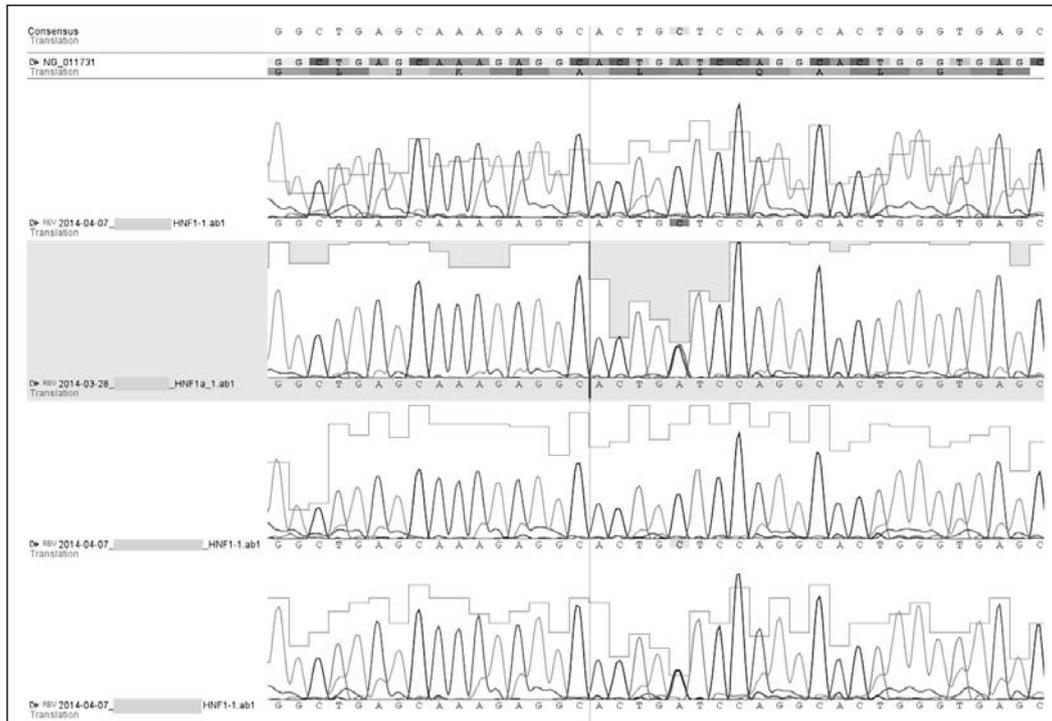
Была назначена инсулинотерапия (инс. Хумулин НРН в дозе 1 ЕД), на фоне чего контроль гликемии удовлетворительный. При контрольном обследовании в марте 2014 г. клинически: вес 17,5 кг, рост 108 см, + 3,5 см за прошедшие 6 мес.; SDS роста -0,2 см, индекс массы тела 14,57. Лабораторно: гликированный гемоглобин 6,12 %, уровень холестерина нормализовался (3,8 ммоль/л), гликемии натощак 4,52–6,3 ммоль/л, постпрандиально — 6,1–10,1 ммоль/л. Пациентка продолжает получать инсулинотерапию, доза постепенно повышается, была переведена на базис-болюсный режим.

У двух близких родственников (отца 39 лет и его сестры 37 лет) выявлена гипергликемия до 12–15 ммоль/л, диагностирован СД. Ранее оба родственника не обследовались, клинические симптомы отсутствовали. Также была обследована младшая сестра пациентки в возрасте 1 года — нарушений углеводного обмена у нее выявлено не было.

«Мягкое» течение сахарного диабета, длительная низкая потребность в инсулинотерапии, сильная семейная история диабета по отцовской линии явились основанием для проведения молекулярно-генетического обследования. Среди родственников второй семьи у двух сестер, отца и тети был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм в гене HNF-1 α rs1169288 I27L. В случае диабета типа MODY данный полиморфизм описан как один из наиболее широко встречающихся в популяции. Однако существует ряд данных свидетельствующих в пользу серьезной предрасположенности у носителей данного полиморфизма к СД 2 в более позднем возрасте [25] (Рис. 3, 4).

История второй семьи свидетельствует об особенностях дебюта и течения MODY3 — «мягком»,

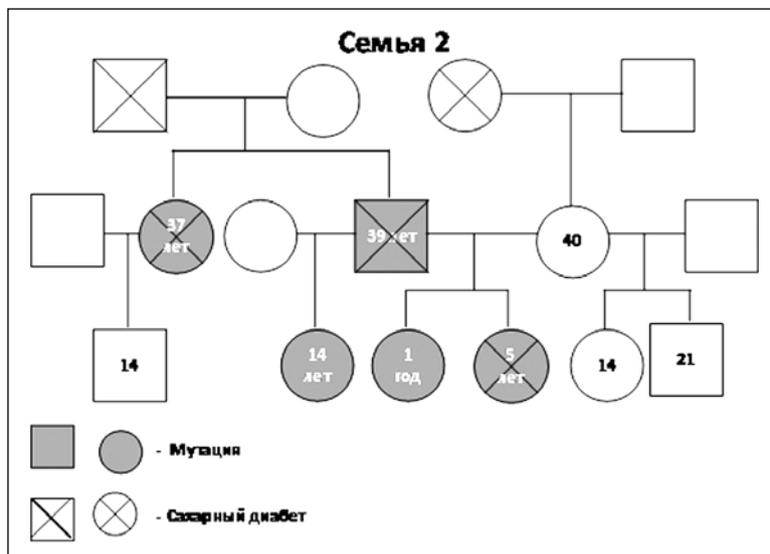
**Рисунок 3. Семья 2. Результаты секвенса гена HNF-1 α —
однонуклеотидный полиморфизм в гене HNF-1 α rs1169288 I27L**



клинически малосимптомном начале, длительно сохраняющейся низкой потребности в инсулине у пациента без избытка массы тела. Данные особенности могут привести к поздней диагностике заболевания, высокому риску микро- и макроангиопатий, которые могут оказаться первым проявлением данного заболевания. При этом знания о полиморфизме, предрасполагающем к снижению инсулиновой секреции, и передающемся в поколениях, способны повысить настороженность в отношении контроля гликемии, соблюдения предосторожностей в питании и образе жизни, способных предотвратить манифестацию заболевания.

В заключение следует подчеркнуть, что уточнение этиологического типа диабета, выявление моногенных его вариантов способно не только объяснить некоторые клинические особенности течения заболевания и метаболического контроля, но и дать возможность путем обследования кровных родственников выявлять заболевание на ранней, до-клинической стадии, осуществлять программы, направленные на превенцию и отдаление клинической манифестации болезни, неизбежно сопряженной с риском специфических сосудистых осложнений диабета. В представленных нами клинических наблюдениях установление диагноза MODY привело

Рисунок 4. Выявление однонуклеотидного полиморфизма rs1169288 I27L среди кровных родственников



к доклинической диагностике у наиболее юных членов семьи и установлению диагноза манифестного диабета у более старших родственников, уже имевших значимую гипергликемию, но не обследованных ранее в связи со скудностью клинических проявлений. Более того, подтверждение синдромального варианта MODY3 объяснило ренальную патологию у одного из членов первой семьи и обозначило настороженность в этом отношении для всех остальных родственников, имеющих подтвержденную мутацию в афферном гене.

Литература

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 160 с.
2. Craig M.E., Hattersley A., Donaghue K.C. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium // *Pediatric Diabetes*. — 2009. — Vol. 10, № 12. — P. 3–12.
3. Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // *Сахарный диабет*. — 2010. — Спецвыпуск. — С. 1–8.
4. Никитина И.Л. Сахарный диабет у детей: современный взгляд на проблему // *Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова*. — 2011, № 1. — С. 38–45.
5. Никитина И.Л. Неаутоиммунный сахарный диабет у детей // *Лечащий врач*. — 2010. — № 6. — С. 22–27.
6. Hattersley A.T., Shield J., Njolstad P. et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium // *Pediatric Diabetes*. — 2009. — Vol. 10, № 12. — P. 33–42.
7. Lambert A.P., Ellard S., Allen L.I. et al. Identifying hepatic nuclear factor 1alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26, № 2. — P. 333–337.
8. Hattersley A.T., Ashcroft F.M. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54, № 9. — P. 2503–2513.
9. Sagen J.V., Raeder H., Hathout E. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53, № 10. — P. 2713–2718.
10. Codner E., Flanagan S., Ellard S. et al. High-Dose Glibenclamide Can Replace Insulin Therapy Despite Transitory Diarrhea in Early-Onset Diabetes Caused by a Novel R201L Kir6.2 Mutation // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28, № 3. — P. 758–759.
11. Zung A., Glaser B., Nimri R. et al. Glibenclamide Treatment in Permanent Neonatal Diabetes Mellitus due to an Activating Mutation in Kir6.2 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 11. — P. 5504–5507.
12. Pearson E.R., Flechtner I., Njolstad P.R. et al. Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations // *New Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, № 5. — P. 467–477.
13. Babenko A.P., Polak M., Cave H. et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355, № 5. — P. 456–466.
14. Емельянов А.О., Захарова Е.Ю., Петрайкина Е.Е. и др. Неонатальный сахарный диабет: первые исследования распространенности и спектра мутаций в генах KCNJ11 и ABCC8 в России // V Всероссийский диабетологический конгресс. — М., 2010. — С.221.
15. Velho G., Froguel P., Clement K. et al. Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in kindreds of maturity-onset diabetes of the young // *Lancet*. — 1992. — V. 340, № 8817. — P. 444–448.
16. Yamagata K., Furuta H., Oda N. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1) // *Nature*. — 1996 б. — Vol. 384, № 6608. — P. 458–460.
17. Yamagata K., Oda N., Kaisaki P.J. et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3) // *Nature*. — 1996а. — V. 384, № 6608. — P. 455–458.
18. Horikawa Y., Iwasaki N., Hara M. et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY // *Nat. Genet.* — 1997. — Vol. 17, № 4. — P. 384–385.
19. Colclough K., Bellanne-Chantelot C., Saint-Martin C. et al. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia // *Hum. Mutat.* — 2013. — V. 34, № 5. — P. 669–685.
20. Maestro M.A., Cardalda C., Boj S.F. et al. Distinct roles of HNF1beta, HNF1alpha, and HNF4alpha in regulating pancreas development, beta-cell function and growth // *Endocr. Dev.* — 2007. — V. 12. — P. 33–45.
21. LOVD Gene Homepage. // [Электронный ресурс]. URL: <http://www.lovd.nl/HNF1A>.
22. Tuomi T., Honkanen E.H., Isomaa B. et al. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3 // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29, № 2). — P. 189–194.
23. Зильберман Л.И., Кураева Т.Л., Шайтарова А.В. и др. Мутации в гене HNF1A в трех семьях с MODY3 // V Всероссийский диабетологический конгресс. — М., 2010. — С. 222.
24. Ellard S., Bellanné-Chantelot C., Hattersley A.T. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young // *Diabetologia*. — 2008. — V. 51(4). — P. 546–553.
25. Holmkvist J., Almgren P., Lyssenko V. et al. Common variants in maturity-onset diabetes of the young genes and future risk of type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2008. — Vol. 57. — P. 1738–1744.