

ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 3.— С. 13—20.

Сахарный диабет взрослого типа у молодых: от генетики к практике

Часть 1

**А. В. Солнцева¹, Н. В. Волкова², В. С. Гудыно¹**¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск² Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

MODY (maturity-onset type diabetes of young people) представляет собой гетерогенную группу заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, которые обусловлены мутациями генов, участвующих в синтезе и секреции инсулина. Это наиболее распространенная группа моногенных форм сахарного диабета (СД). Чаще всего встречаются мутации гена глюкокиназы (GCK) и гена ядерного фактора гепатоцитов (HNF1A). В первой части статьи приведен обзор литературы по GCK-MODY (MODY 2). Рассмотрена роль глюкокиназы как клеточного сенсора глюкозы. Эту функцию фермент выполняет благодаря наличию ряда уникальных кинетических свойств. Описано более 800 мутаций гена глюкокиназы, нарушающих функцию фермента. У носителей гомозиготных мутаций развивается перманентный неонатальный СД, а гетерозиготное носительство приводит к частичному дефициту глюкокиназы. Для GCK-MODY характерна персистирующая бессимптомная гипергликемия натощак и умеренный рост гликемии после еды. Выработка эндогенного инсулина сохранена. Чаще всего GCK-MODY выявляют при случайном обследовании и во время беременности. Золотым стандартом диагностики является молекулярно-генетическое исследование. Поскольку при этом подтипе СД гипергликемия не достигает высоких значений, микро- и макрососудистые осложнения развиваются редко. Терапия инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами не всегда способствует снижению показателей гликемии, так как назначение небольших доз инсулина ведет к компенсаторному уменьшению выработки эндогенного гормона. Снижение концентрации глюкозы происходит только при введении супрафизиологических доз инсулина. Инсулинотерапия рекомендована исключительно беременным женщинам в случае, если плод не унаследовал мутацию гена GCK.

Ключевые слова: сахарный диабет взрослого типа у молодых, глюкокиназа, дети.

В 1974 г. R. V. Tattersall с соавт. описали у членов одной семьи случай легкого течения сахарного диабета (СД) с доминантным типом наследования болезни, предложив его название «сахарный диабет взрослого типа у молодых» (maturity onset type diabetes of young people (MODY)) [28, 29].

Впервые генетические причины MODY были определены в 1990-х годах: в 1992 г. открыта мутация гена глюкокиназы (GCK), в 1996 г. — ядерного фактора гепатоцитов (HNF) HNF1A и HNF4A, в 1997 г. — HNF1B и фактора промотора инсулина IPF1 [11].

В настоящее время известно 14 подтипов MODY. Они являются часто встречаемой группой моногенных форм СД и составляют 1–2 % всех

случаев диабета в Европе [17]. Результаты недавних исследований показывают, что распространенность MODY составляет 21–45 : 1 000 000 среди детей и 100 : 1 000 000 среди взрослых [16, 24, 26].

MODY представляет собой гетерогенную группу заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, которые обусловлены мутациями генов, участвующих в синтезе и секреции инсулина. Традиционно подтипы заболевания принято называть по номерам, но в последние годы в англоязычной литературе все чаще встречается обозначение по мутантному гену (например, GCK-MODY) [2]. Краткая характеристика подтипов MODY приведена в таблице.

Стаття надійшла до редакції 13 вересня 2019 р.

Солнцева Анжелика Викторовна, д. мед. н., проф. 1-ї кафедри дитячих хвороб
220020, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Нарочанська, 17
Тел. +37529-611-48-63. E-mail: ang_solntseva@mail.ru

Характеристика підтипів MODY [2]

Підтип	Ген	Частота, %	Патофізіологія	Клінічні проявлення
1	HNF4A	5	Дефект фактора транскрипції, знижена секреція інсуліна, прогресуюче пошкодження β-кліток	Макросомія плода, гіпоглікемія в неонатальний період, СД на другому-третьому десятилітті життя, знижений рівень тригліцеридів, схильність до мікроеваскулярних ускладнень, чутливість до препаратів сульфонілмочевини
2	GCK	30–50	Зміщення установочних значень глікемії через дефект фосфорилування глюкози; порушення синтезу глікогена	Повищений рівень глюкози натощак, помірний ріст (менше ніж на 3 ммоль/л) після перорального глюкозотолерантного тесту; легке перебіг СД, не вимагає медикаментозної терапії
3	HNF1A	30–50	Дефект фактора транскрипції. Знижена секреція інсуліна, прогресуюче пошкодження β-кліток	Висока пенетрантність, значительне збільшення рівня глюкози (більше ніж на 5 ммоль/л) при проведенні перорального глюкозотолерантного тесту; глюкозурія, мікроеваскулярні ускладнення, чутливість до препаратів сульфонілмочевини
4	PDX1/IPF1	1	Порушення розвитку підшлункової залози, у гомозигот спостерігається агенезія залози	Середній вік встановлення діагнозу – 35 років. Потребує лікування пероральними протидіабетичними препаратами та інсуліном
5	HNF1B	5	Дефект фактора транскрипції, знижена секреція інсуліна	Ниркові та вниркові прояви: кисти або дисплазія нирок, порушення розвитку гонад у жінок, азооспермія у чоловіків. Варіабельний фенотип. Потребує інсулінотерапії
6	NEUROD1	< 1	Дефект фактора транскрипції	Ожиріння та інсулінорезистентність, розвиток СД в дорослому віці
7	KLF11	< 1	Дефект фактора транскрипції	Порушення толерантності до глюкози з переходом в СД. Клінічно схоже з СД 2 типу. Можливі злоякісні пухли підшлункової залози
8	CEL	< 1	Дефект карбоксилестерази	Порушення ендокринної та екзокринної функції підшлункової залози
9	PAX4	< 1	Дефект фактора транскрипції, відповідального за апоптоз та проліферацію β-кліток	Можливо кетоацидоз
10	INS	< 1	Дефект гена інсуліна	Розвиток СД в період новонародженості або до 20 років. Необхідна терапія препаратами сульфонілмочевини або інсуліна
11	BLK	< 1	Дефект тирозинкінази	Часто поєднується з ожирінням
12	ABCC8	< 1	Дисфункція АТФ-залежних калієвих каналів (субодиниця SUR1)	Як правило, неонатальний СД. Позитивна відповідь на препарати сульфонілмочевини
13	KCNJ11	< 1	Дисфункція АТФ-залежних калієвих каналів (субодиниця Kir6.2)	Як правило, неонатальний СД. Позитивна відповідь на препарати сульфонілмочевини
14	APPL1	< 1	Дефект серин/треонінової кінази	СД в дорослому віці

Розповсюдженість підтипів MODY варіює в різних країнах. Це може бути пов'язано з використанням скринінгових програм, за допомогою яких виявляють осіб з бессимптомним перебігом захворювання. Так, мутація гена GSK вважається найбільш поширеною в Іспанії, Франції та Італії, де проводять рутинне вимірювання глікемії. В країнах, де рівень глюкози крові визначають рідко, частіше реєструють мутацію гена HNF1A [30].

Наявність MODY можна передбачити в наступних випадках:

1. У пацієнтів з діагностованим СД 1 типу:
 - з тяжким сімейним анамнезом по СД будь-якого типу;
 - при відсутності антитіл до компонентів β-кліток підшлункової залози;
 - з збереженою секрецією ендогенного інсуліна за даними дослідження рівня С-пептида;

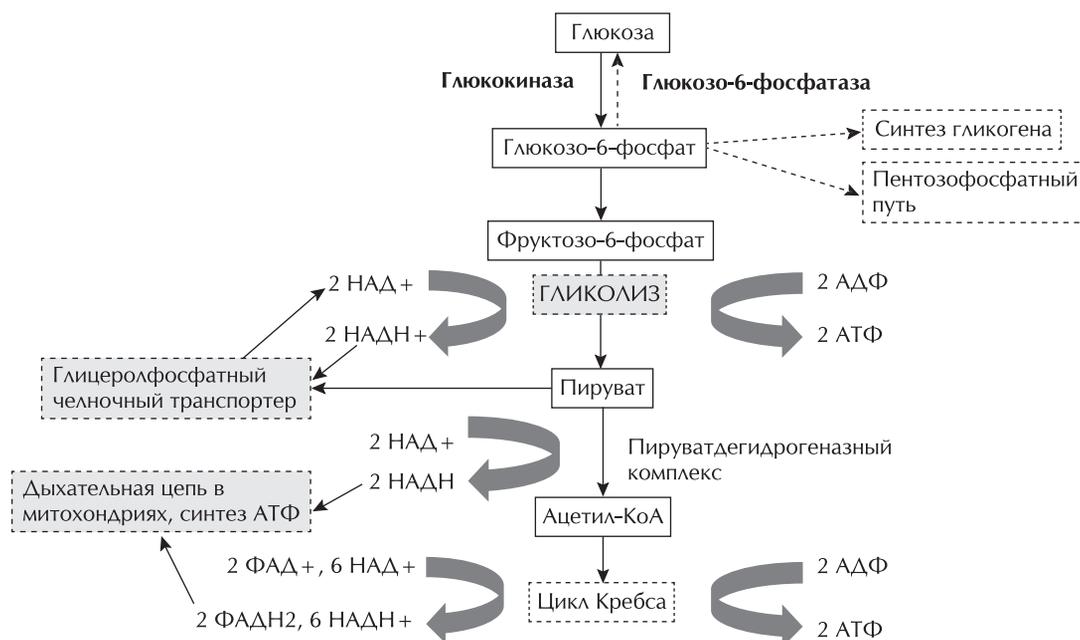


Рис. 1. Пути метаболизма глюкозо-6-фосфата

- с низкой потребностью в инсулине (менее 0,5 ЕД/кг) и при отсутствии развития кетоацидоза после пропусков инъекций вне периода ремиссии заболевания (через 5 и более лет от выявления диабета).
 - 2. У пациентов с диагностированным СД 2 типа при отсутствии клинических признаков инсулинорезистентности (ожирения, черного акантоза, повышения уровня триглицеридов) [1].
- Рассмотрим наиболее распространенные подтипы MODY.

GCK-MODY (MODY 2)

В основе концепции глюкокиназы как клеточного глюкозного сенсора лежат следующие положения:

- 1) наличие у фермента уникальных кинетических свойств;
- 2) функционирование глюкокиназы как своеобразного пейсмекера гликолиза [19].

Впервые предположение об определяющей роли D-глюкозы в регуляции гликемии выдвинули E. Grafe и F. Meythaler в 1927 г. Авторы пришли к этой концепции после серии экспериментов, в которых введение относительно небольшого количества D-глюкозы в панкреато-дуоденальную артерию у собак вызывало значительное снижение системной гликемии [12]. В 1963 г. G. M. Grodsky с соавт. установили, что D-глюкоза стимулирует секрецию инсулина изолированными β-клетками крысы [13]. В 1964 г. H. G. с соавт. отметили, что для выделения инсулина островковыми клетками необходимо не только наличие глюкозы, но и определенные метаболические ее преобразова-

ния [8]. В 1963 г. была изучена роль глюкокиназы в гепатоцитах, а в 1968 г. F. M. Matschinsky и J. E. Ellerman выявили наличие ее в островках Лангерганса [20]. P. M. Dean и E. K. Matthews (1970), H. P. Meissner и H. Schmelz (1974) зарегистрировали индуцирование электрической активности β-клеток под действием глюкозы [9, 23]. В 1984 г. S. J. H. Ashcroft с соавт. установили, что глюкоза вызывает закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов островковых клеток, и предположили, что она стимулирует секрецию инсулина посредством изменения энергетического статуса клетки (соотношения АТФ/АДФ) [3].

Глюкокиназа (гексокиназа 4) — это мономерный фермент с единственным центром связывания с глюкозой [6]. Она катализирует АТФ-зависимое фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат — первую, лимитирующую скорость реакцию гликолиза в печени и поджелудочной железе. При повышении уровня гликемии глюкоза поступает в клетки с помощью глюкозного транспортера GLUT-2, обладающего высокой пропускной способностью, что обеспечивает быстрое выравнивание ее концентрации внутри и снаружи клеток. Увеличение уровня глюкозы в клетке стимулирует необратимую реакцию синтеза глюкозо-6-фосфата [27]. Пути, по которым дальше может метаболизироваться глюкозо-6-фосфат, представлены на рис. 1.

Для β-клеток характерна высокая активность глицеролфосфатного челночного транспортера (позволяет восстановить пул НАД+ и направить НАДН в дыхательную цепь) и низкая — глюкозо-6-фосфатазы, ферментов пентозофосфатного шунта

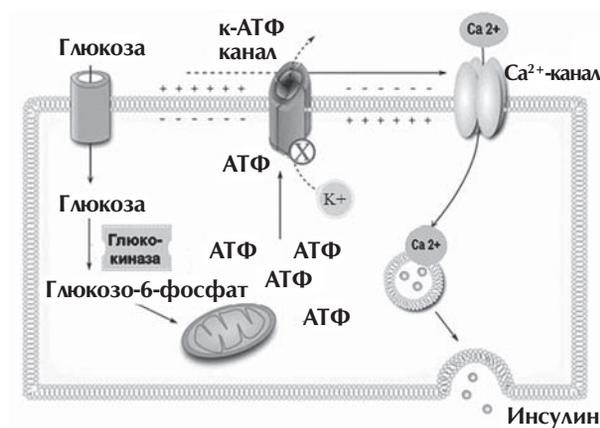


Рис. 2. Роль глюкокиназы в регуляции секреции инсулина [4]

и синтеза гликогена [21]. В результате метаболизма глюкозы в островковых клетках повышается соотношение АТФ/АДФ и закрываются АТФ-зависимые калиевые каналы. Накопление ионов калия внутри клетки вызывает деполяризацию мембраны и открытие кальциевых каналов. Поступившие в клетку ионы кальция стимулируют секрецию инсулина (рис. 2) [4].

Глюкокиназа имеет ряд особенностей, выделяющих ее среди остальных гексокиназ:

- 1) субстратом глюкокиназы может быть только глюкоза, тогда как гексокиназы способны фосфорилировать и другие гексозы (фруктозу, галактозу, маннозу);
- 2) гексокиназы содержатся во всех тканях, а глюкокиназа — только в гепатоцитах и островковых клетках [19];
- 3) для глюкокиназы характерна значительно меньшая афинность к глюкозе (константа полунасыщения в 30 раз выше по сравнению с другими гексокиназами), то есть фосфорилирование глюкозы возможно только при массовом поступлении ее в клетки, что в физиологических условиях происходит на высоте пищеварения [27];

4) отсутствие значимого ингибирования фермента конечным продуктом реакции — глюкозо-6-фосфатом [21];

5) положительный кооперативный эффект при связывании с молекулой глюкозы, что позволяет быстро увеличивать скорость реакции при превышении уровня глюкозы эугликемических значений. Это свойство обуславливает сигмовидный характер кривой активности глюкокиназы с точкой «перегиба» в области концентрации субстрата 5 ммоль/л (рис. 3) [18].

Предполагают, что кооперативный эффект глюкокиназы обусловлен разными конформациями фермента и особенностями перехода их друг в друга. Глюкокиназа может находиться в трех конформациях: неактивной («супер-открытой») и двух рабочих (открытой и закрытой). При этом конверсия между супер-открытой и открытой конформациями происходит медленнее, чем между открытой и закрытой. При невысоких концентрациях глюкозы (менее 5 ммоль/л) преобладает термодинамически выгодная супер-открытая конформация фермента с низким сродством к глюкозе. При увеличении уровня субстрата фермент проходит медленный процесс конверсии в открытую конформацию. Последняя при наличии АТФ переходит в закрытую форму и фосфорилирует молекулу глюкозы. После завершения процесса фермент возвращается в открытую конформацию, чтобы высвободить продукты реакции: глюкозо-6-фосфат и АДФ. Если в дальнейшем субстрат глюкокиназы имеется в достаточной концентрации, то «быстрый» цикл повторяется. А если концентрация глюкозы снижается, то фермент переходит в неактивную супер-открытую форму (рис. 4) [14].

Клиническая картина GCK-MODY

К настоящему времени описано более 800 мутаций гена глюкокиназы, нарушающих функцию

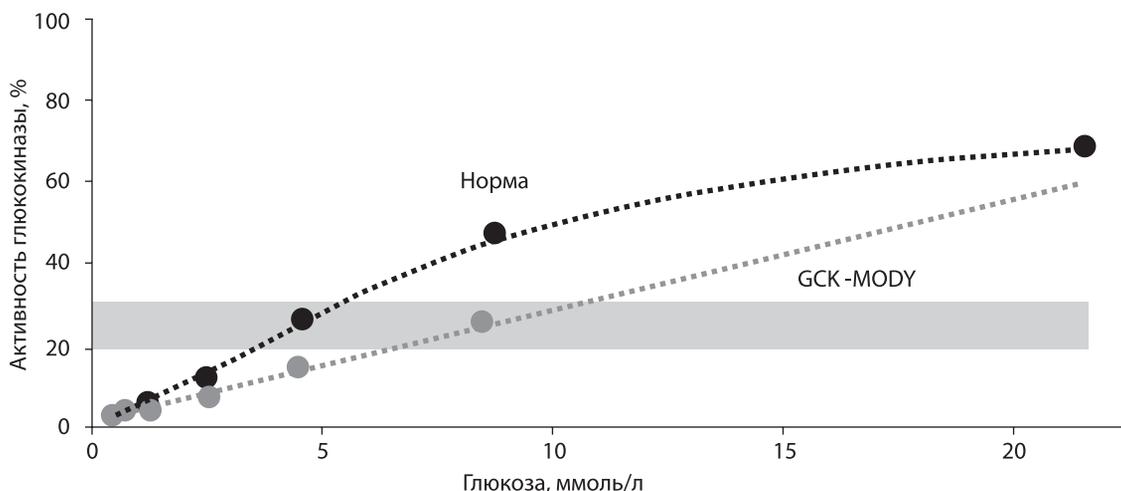


Рис. 3. Активность глюкокиназы в зависимости от концентрации глюкозы в норме и при GCK-MODY [27]

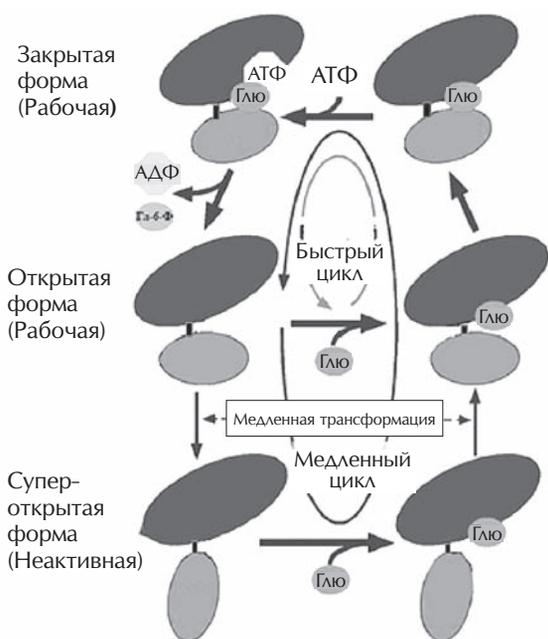


Рис. 4. Механизм положительного кооперативного эффекта глюкокиназы [14]

фермента [25]. У носителей гомозиготной мутации развивается перманентный неонатальный СД. Гетерозиготное носительство приводит к частичному дефициту глюкокиназы. Уровень глюкозы при этом остается под жестким гомеостатическим контролем, но установочные значения гликемии смещаются вправо (рис. 3 и 5) [22]. Концентрация глюкозы натощак повышается также из-за сниженной способности печени к синтезу гликогена, так как фосфорилирование глюкозы является первой реакцией этого процесса [2].

Лабораторные данные, позволяющие предположить у пациента GCK-MODY:

- 1) персистирующая легкая бессимптомная гипергликемия натощак (5,6–8,5 ммоль/л);
- 2) умеренный рост гликемии при проведении перорального глюкозотолерантного теста. Через 2 ч после нагрузки концентрация глюкозы увеличивается менее чем на 3 ммоль/л у 70 % пациентов и не более чем на 4,6 ммоль/л – у 90 % [25];
- 3) незначительное повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) – как правило, на 5,6–7,6 % (при более высоком значении диагноз маловероятен);
- 4) сохраненная выработка эндогенного инсулина (уровень С-пептида после еды более 200 пмоль/л);
- 5) наличие легкой гипергликемии у кого-либо из родителей [5, 22].

Чаще всего GCK-MODY выявляют при случайном или скрининговом обследовании, во время беременности. Считают, что 40–50 % детей со случайно зарегистрированной бессимптомной гипергликемией имеют этот подтип MODY. Для верификации диагноза необходимо молекулярно-генетическое подтверждение [2].

Лечение GCK-MODY

При GCK-MODY гипергликемия не достигает высоких значений, нарушение выработки инсулина не прогрессирует, поэтому микро- и макрососудистые осложнения развиваются редко. По данным G. Velho с соавт., протеинурия, пролиферативная ретинопатия и периферическая нефропатия встречаются не более чем у 4–6 % пациентов с GCK-MODY [31]. Поэтому медикаментозное лечение пациентам с этим подтипом диабета, за исключением беременных, не требуется. Более того, терапия инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами не всегда способствует улучшению показателей углеводного обмена. Это обусловлено тем, что при GCK-MODY нарушены установочные значения гликемии. Назначение небольших доз инсулина приведет к компенсаторному снижению выработки эндогенного инсулина, и содержание гормона в организме останется неизменным. Уменьшение концентрации глюкозы происходит только при введении супрафизиологических доз препарата [2].

Диета с ограничением углеводов оказывает умеренный эффект на среднесуточный уровень гликемии за счет снижения ее постпрандиальных подъемов [15].

GCK-MODY и плод

Масса тела ребенка при рождении в семье, где есть GCK-MODY, зависит от наличия заболевания у конкретного ее члена. Возможные варианты приведены на рис. 6.

Рекомендации по лечению беременных с GCK-MODY зависят от наследования ребенком мутации гена GCK. Инсулинотерапия необходима только в случаях, когда плод не имеет мутации. Согласно современным рекомендациям нет необходимости в лечении женщины на ранних сроках беременности. Проведение ультразвукового исследова-

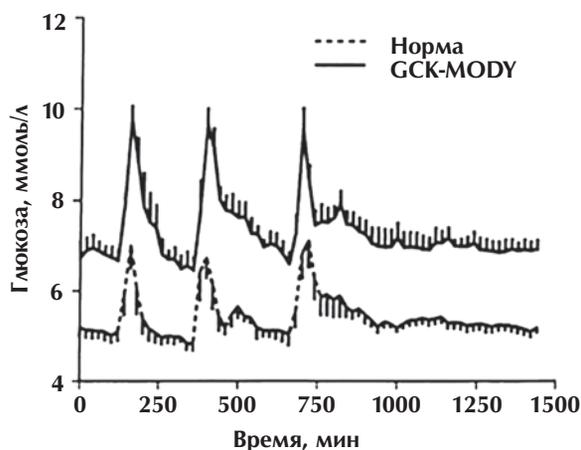


Рис. 5. Суточный профиль гликемии у пациентов с GCK-MODY и здоровых лиц [5]

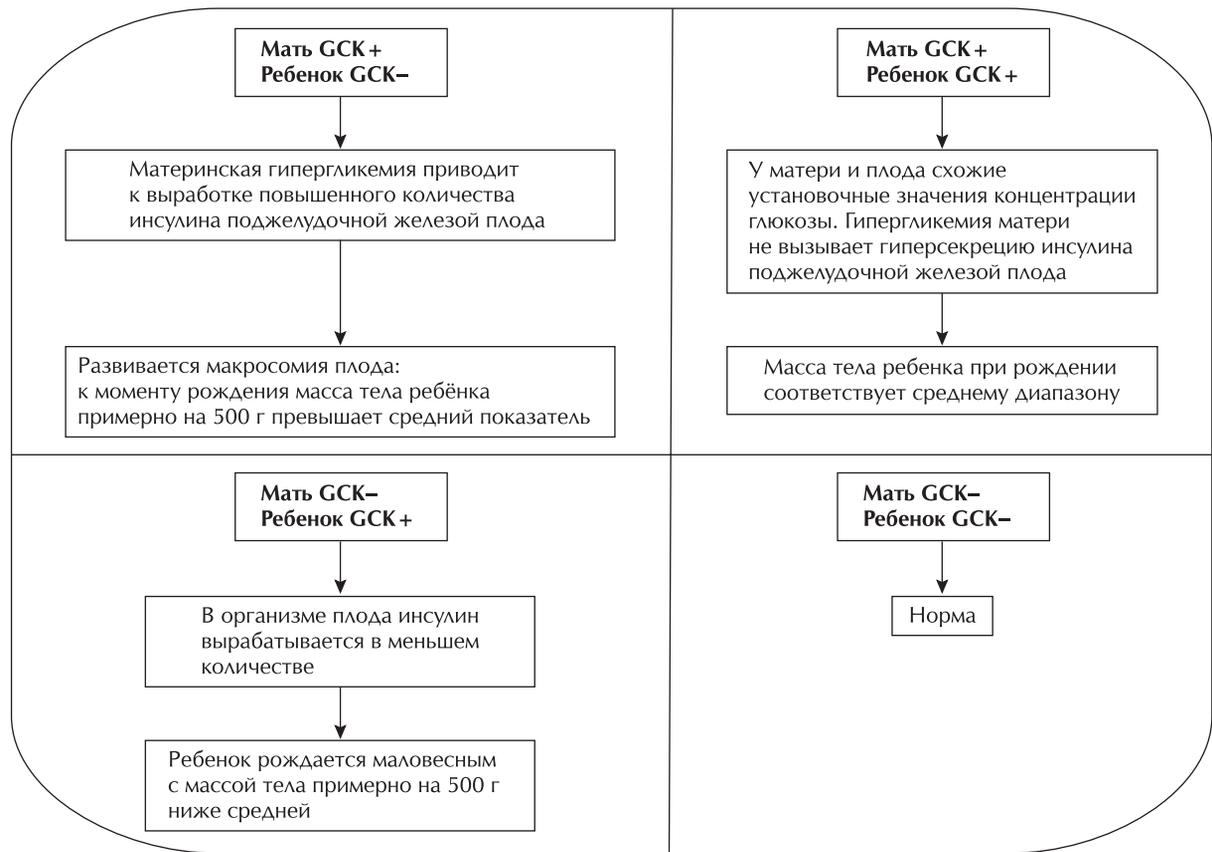


Рис. 6. Возможные варианты массы тела ребенка при рождении в семье с GSK-MODY [10]

дования каждые 2 нед, начиная с 26-й, позволяет выявить ускоренный рост плода. В этом случае целесообразно назначение инсулина. Инсулинотерапия эффективна только при применении препарата в количествах, превышающих заместительные дозировки ($> 0,5-1,0$ ЕД/сут) [7].

Выводы

GSK-MODY является одним из частых подтипов моногенного СД. Предположить наличие дефекта глюкокиназы у пациента можно при выявлении легкой бессимптомной гипергликемии натощак, умеренном увеличении гликемии

после еды, сохраненной секреции эндогенного инсулина, отсутствии специфических антител к компонентам β -клеток и наследственной отягощенности по СД. Для верификации диагноза необходимо молекулярно-генетическое подтверждение. GSK-MODY характеризуется низким риском развития хронических микро- и макроваскулярных осложнений, поэтому медикаментозное лечение заболевания не требуется. Целесообразно назначение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов. Повышение доступности молекулярно-генетической диагностики позволит своевременно уточнить диагноз и оптимизировать лечение заболевания.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — А. В. Солнцева; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста — Н. В. Волкова; сбор материала, обработка текста — В. С. Гудыно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amed S., Oram R. Maturity onset diabetes of the young (MODY): Making the right diagnosis to optimize treatment // *Can. J. Diabetes.* — 2016. — Vol. 40. — P. 449–454.
2. Anik A., Çatlı G., Abacı A. Maturity onset diabetes of the young (MODY): an update // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 28(3–4). — P. 251–263.
3. Ashcroft S. J. H., Randle P. J. Glucose-6-phosphatase activity of mouse pancreatic islets // *Nature.* — 1968. — Vol. 219. — P. 857–858.
4. Bonfanti D. H., Alcazar L. P., Arakaki P. A. ATP-dependent potassium channels and type 2 diabetes mellitus // *Clinical Biochemistry.* — 2015. — Vol. 48. — P. 476–482.
5. Byrne M. M., Sturis J., Clement K. et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 93. — P. 1120–1130.
6. Carol M. P., Brian G. M. Cooperativity in monomeric enzymes with single ligand-binding sites // *Bioorg. Chem.* — 2012. — Vol. 43. — P. 44–50.
7. Chakera A. J., Steele A. M. Recognition and management of

- individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38. — P.1383–1392.
8. Coore H. G., Randle P. J. Regulation of insulin secretion studies with pieces of rabbit pancreas incubated in vitro // *Biochem. J.* — 1964. — Vol. 93. — P. 66–78.
 9. Dean P. M., Matthews E. K. Glucose-induced electrical activity in pancreatic islet cells // *J. Physiol.* — 1970. — Vol. 210. — P. 255–264.
 10. Dickens L. T., Naylor R. N. Clinical management of women with monogenic diabetes during pregnancy // *Current. Diabetes Reports*. — 2018. — Vol. 18. — P. 12.
 11. Fajans S. S., Bell G. I. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34. — P. 1878–84.
 12. Grafe E., Meythaler F. Über den Traubensuckerals Hormone der Insulinsekretion // *Klin. Wochenschr.* — 1927. — Vol. 6. — P. 1240.
 13. Grodsky G. M., Batts A. A., Bennett L. L. Effects of carbohydrate on secretion of insulin from isolated perfused rat pancreas // *Am. J. Phys.* — 1963. — Vol. 205. — P. 638–644.
 14. Kamata K., Mitsuya M., Nishimura T. Structural basis for allosteric regulation of the monomeric allosteric enzyme human glucokinase // *Structure*. — 2004. — Vol. 12(3). — P. 429–438.
 15. Klupa T., Solecka I., Nowak N. The influence of dietary carbohydrate content on glycaemia in patients with glucokinase maturity-onset diabetes of the young // *Journal of International Medical Research*. — 2011. — Vol. 39. — P. 2296–2301.
 16. Kropff J., Selwood M. P., McCarthy M. I. Prevalence of monogenic diabetes in young adults: a community based, cross-sectional study in Oxfordshire, UK // *Diabetologia*. — 2011. — Vol. 54. — P.1261–1263.
 17. Ledermann H. M. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed // *Diabetologia*. — 1995. — Vol. 38. — P. 1482.
 18. Liu S., Ammirati M. J., Song X. Insights into mechanism of glucokinase activation: observation of multiple distinct protein conformations // *J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 287. — P. 13598–13610.
 19. Magnuson M. A., Matschinsky F. M. Glucokinase as a glucose sensor: past, present and future // *Glucokinase and Glycemic Disease: From Basics to Novel Therapeutics*. — 2004. — Vol. 1. — P. 1–17.
 20. Matschinsky F. M., Ellerman J. E. Metabolism of glucose in islets of Langerhans // *J. Biol. Chem.* — 1968. — Vol. 243. — P. 2730–2736.
 21. Matschinsky F. M., Wilson D. F. The central role of glucokinase in glucose homeostasis: a perspective 50 years after demonstrating the presence of the enzyme in islets of langerhans // *Front. Physiol.* — 2019. — Vol. 10. — P. 148.
 22. McDonald T. J., Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis // *Ann. Clin. Biochem.* — 2013. — Vol. 50. — P. 403–415.
 23. Meissner H. P., Schmelz H. Membrane potential of beta-cells in pancreatic islets // *Pflügers. Arch.* — 1974. — Vol. 351. — P. 195–206.
 24. Pihoker C., Gilliam L. K., Ellard S. 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. — Vol. 98. — P. 4055–4062.
 25. Sanyoura M., Letourneau L., del Gaudio D. GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: description of 27 unpublished variants // *Diabetes Research and Clinical Practice*. — 2019. — Vol. 151. — P. 231–236.
 26. Shields B. M., Hicks S., Shepherd M. H. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? // *Diabetologia*. — 2010. — Vol. 53. — P. 2504–2508.
 27. Sternisha S. M., Miller B. G. Molecular and cellular regulation of human glucokinase // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. — 2019. — Vol. 663. — P. 199–213.
 28. Tattersall R. B. Mild familial diabetes with dominant inheritance // *Q. J. Med.* — 1974. — Vol. 43. — P. 339–357.
 29. Tattersall R. B., Fajans S. S. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people // *Diabetes*. — 1975. — Vol. 24. — P. 44–53.
 30. Thanabalasingham G., Owen K. R. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY) // *Brit. Med. J.* — 2011. — Vol. 343. — P. 6044–6046.
 31. Velho G., Blanche H., Vaxillaire M. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families // *Diabetologia*. — 1997. — Vol. 40. — P. 217–24.

Цукровий діабет дорослого типу в молодих: від генетики до практики Частина 1

А. В. Солнцева¹, Н. В. Волкова², В. С. Гудино¹

¹ Білоруський державний медичний університет, Мінськ

² Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

MODY (maturity-onset type diabetes of young people) — це гетерогенна група захворювань з автосомно-домінантним типом успадкування, зумовлених мутаціями генів, що беруть участь у синтезі та секреції інсуліну. Це найпоширеніша група моногенних форм цукрового діабету (ЦД). Найчастіше трапляються мутації гена глюкокінази (GCK) і гена ядерного фактора гепатоцитів (HNF1A). У першій частині статті наведено огляд літератури щодо GCK-MODY (MODY 2). Розглянуто роль глюкокінази як клітинного сенсора глюкози. Цю функцію фермент виконує завдяки наявності низки унікальних кінетичних властивостей. Описано понад 800 мутацій гена глюкокінази, що порушують функцію ферменту. У носіїв гомозиготних мутацій розвивається перманентний неонатальний ЦД, а гетерозиготне носійство призводить до часткового дефіциту глюкокінази. Для GCK-MODY характерна персистуюча безсимптомна гіперглікемія натще і помірне зростання глікемії після їди. Вироблення ендogenous інсуліну збережене. Найчастіше GCK-MODY виявляють під час випадкового обстеження та вагітності. Золотим стандартом діагностики є молекулярно-генетичне дослідження. Оскільки при цьому підтипі ЦД гіперглікемія не досягає високих значень, мікро- та макросудинні ускладнення розвиваються рідко. Терапія інсуліном і пероральними цукрознижувальними препаратами не завжди сприяє зниженню показників глікемії, оскільки призначення невеликих доз інсуліну призводить до компенсаторного зменшення вироблення ендogenous гормону. Зниження концентрації глюкози відбувається лише при введенні супрафізіологічних доз інсуліну. Інсулінотерапію рекомендовано лише вагітним жінкам у тому разі, якщо плід не успадкував мутацію гена GCK.

Ключові слова: цукровий діабет дорослого типу в молодих, глюкокіназа, діти.

Maturity-onset type diabetes of young people: from genetics to practice Part 1

A. V. Solntsava¹, N. V. Volkava², V. S. Gudyno¹

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²2th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

MODY (maturity-onset type diabetes of young people) is a heterogeneous group of diseases with autosomal dominant type of inheritance, caused by mutations of genes involved in insulin synthesis and secretion. MODY is the most common group of monogenic forms of diabetes mellitus. Mutations of GCK and HNF1A genes are the most frequent. The first part of this article presents a literature review on GCKMODY (MODY 2) and the role of glucokinase as a cellular glucose sensor. The enzyme performs this function due to a number of unique kinetic properties. More than 800 mutations of the glucokinase gene have been described. The carriers of homozygous mutations have permanent neonatal diabetes, while heterozygous mutations lead to a partial deficiency of glucokinase. GCKMODY is characterized by persistent asymptomatic fasting hyperglycemia and moderate increase in glucose level after meals. Production of endogenous insulin is preserved. Most often, GCKMODY is detected by an accidental examination orduring pregnancy. Thegold standard of diagnostics is molecular genetic analysis. Since in patients with this subtype of diabetes hyperglycemia does not reach high values, micro and macrovascular complications rarely develop. Therapy with insulin and oral hypoglycemic drugs does not always contribute to glucose level reduction, as administration of low dose of insulin leads to compensatory decrease of endogenous hormone production. Only supraphysiological doses of insulin cause glucose lowering. Insulin therapy is recommended only for pregnant women when the fetus has not inherited the mutation of GCK.

Key words: maturity onset type diabetes of young people, glucokinase, children.