

## ОГЛЯДИ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 4.— С. 17—22.

# Сахарный диабет взрослого типа у молодых: от генетики к практике

## Часть 2

**А. В. Солнцева<sup>1</sup>, Н. В. Волкова<sup>2</sup>, В. С. Гудыно<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск<sup>2</sup> Вторая городская детская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

Сахарный диабет взрослого типа у молодых (maturity onset type diabetes of young people (MODY)) представляет собой гетерогенную группу заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования, которые обусловлены мутациями генов, участвующих в синтезе и секреции инсулина. MODY является самой распространенной группой моногенных форм сахарного диабета. Приведен обзор литературы, посвященной MODY с нарушением факторов транскрипции (hepatocyte nuclear factors) *HNF4A* и *HNF1A* (MODY 1 и 3). Мутации генов *HNF1A* и *HNF4A* приводят к нарушению экспрессии протеинов, участвующих в транспорте и метаболизме глюкозы, синтезе и секреции инсулина. Эти подтипы MODY развиваются в пубертатном или постпубертатном возрасте и характеризуются уменьшением базальной и постпрандиальной секреции инсулина. Прогрессирующее ухудшение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы связано со сниженной пролиферацией и ускоренным апоптозом островковых клеток. Особенности *HNF4A*-MODY являются макросомия при рождении (в 56 % случаев) и гиперинсулинемическая гипогликемия в период новорожденности (в 15 % случаев). Важный признак *HNF1A/HNF4A*-MODY — высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины. Секреция инсулина ежегодно снижается на 1–4 %, поэтому через несколько лет пациенты становятся резистентными к препаратам сульфонилмочевины и нуждаются в инсулинотерапии. При применении препаратов сульфонилмочевины у пациентов высок риск развития гипогликемических состояний. Рассмотрены альтернативные методы лечения *HNF1A/HNF4A* MODY: аналоги меглитинида, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4. На фоне использования этих лекарственных препаратов частота гипогликемических состояний ниже по сравнению с применением агонистов сульфонилмочевины. Риск развития микрососудистых осложнений у пациентов с *HNF1A/HNF4A*-MODY зависит от качества контроля гликемии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет взрослого типа у молодых, факторы транскрипции, препараты сульфонилмочевины, дети.

*HNF1A* и *HNF4A* являются факторами транскрипции, принадлежащими к суперсемейству рецепторов стероид-гормонов. Они экспрессируются в печени, поджелудочной железе, почках и кишечнике и работают во взаимодействии с другими транскрипторными факторами, необходимыми для клеточной дифференцировки, роста и функционирования тканей этих органов, а также для поддержания жизнеспособности и функционирования  $\beta$ -клеток [12]. Мутации генов *HNF1A* и *HNF4A* приводят к нарушению экспрессии протеинов, участвующих в транспорте и метаболизме глюкозы, синтезе

и секреции инсулина. Прогрессирующее ухудшение функции  $\beta$ -клеток связано с их сниженной пролиферацией и ускоренным апоптозом. *HNF1A/HNF4A*-MODY характеризуются уменьшением базальной и постпрандиальной секреции инсулина [1].

Характерные признаки MODY с нарушением факторов транскрипции [18]:

- 1) развитие в пубертатном или постпубертатном возрасте;
- 2) сахарному диабету (СД) предшествует нарушение толерантности к глюкозе, что подтверждается значительным (более чем на 5 ммоль/л)

Стаття надійшла до редакції 11 жовтня 2019 р.

ростом гликемии через 2 ч после перорального приема глюкозы;

3) гликемия натощак длительное время сохраняется нормальной благодаря остаточной выработке инсулина;

4) кетоацидоз не характерен.

Риск развития микрососудистых осложнений зависит от качества контроля гликемии [18].

### **HNF1A-MODY (MODY 3)**

Установлено, что HNF1A регулирует экспрессию следующих генов:

- глюкозного транспортера ГЛЮТ-2 — переносчика глюкозы в  $\beta$ -клетки;
- натрий-глюкозного транспортера-2 (SGLT2), ответственного за реабсорбцию глюкозы в почках. Поэтому гипергликемия на фоне прогрессирующего снижения секреции инсулина частично компенсируется экскрецией глюкозы почками [17].
- пируваткиназы — одного из ключевых ферментов гликолиза;
- коллектрина, участвующего в экзоцитозе инсулина;
- активатора фактора роста гепатоцитов (Hgfac) — сериновой протеазы, необходимой для протеолитической конверсии фактора роста гепатоцитов. Фактор важен для выживания и деления островковых клеток поджелудочной железы [26].

*HNF1A-MODY* является одним из наиболее распространенных подтипов MODY и характеризуется высокой пенетрантностью. Установлено, что в 63 % случаев заболевание проявляется к 25 годам, в 79 % — к 35 годам, в 96 % — к 55 годам [18]. Возраст манифестации заболевания зависит от типа и локализации мутации. Так, нонсенс-мутации и сдвиги рамки считывания в экзонах 1–6 приводят к развитию СД на 8–10 лет раньше по сравнению с миссенс-мутациями в экзонах 8–10. У детей, рожденных от матерей с *HNF1A-MODY*, манифестация заболевания происходит в среднем на 12 лет раньше [7].

Отличительные признаки *HNF1A-MODY*:

1) раннее проявление глюкозурии из-за нарушения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах и низкого порога появления глюкозы в моче ( $< 10$  ммоль/л);

2) повышенный уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), связанный с участием *HNF1A* в липидном обмене;

3) несмотря на высокий уровень ЛПВП, риск сердечно-сосудистых заболеваний выше, чем при СД 1 и 2 типа [18, 22];

4) для дифференциальной диагностики с СД 1 и 2 типа можно использовать высокочувствительный С-реактивный белок. Для *HNF1A-MODY* характерно снижение уровня этого протеина (среднее значение — 0,20 мг/л) по сравнению с СД других типов (0,81 мг/л) и здоровыми лицами (0,48 мг/л).

Уровень С-реактивного белка  $< 0,75$  мг/л свидетельствует в пользу *HNF1A-MODY* [16].

### **HNF4A-MODY (MODY 1)**

На долю MODY 1 (*HNF4A-MODY*) приходится 5–10 % от всех случаев MODY. *HNF4A* экспрессируется в печени, почках, кишечнике и поджелудочной железе и является главным активатором фактора *HNF1A* [4]. Клинически *HNF4A-MODY* похож на *HNF1A-MODY* и характеризуется прогрессирующим снижением функции  $\beta$ -клеток. Скорость потери эндогенной секреции инсулина при этом подтипе диабета выше [23]. У большинства пациентов заболевание развивается в возрасте до 25 лет [1]. Согласно данным британского исследования, у носителей мутации гена *HNF4A* в 71 % случаев СД диагностируют в возрасте до 30 лет. Для одной из наиболее распространенных мутаций (p.R114W) характерно более позднее начало заболевания (манифестация до 30 лет у 54 % пациентов) [13].

Особенности *HNF4A-MODY*:

1) уменьшенное содержание ЛПВП за счет нарушения транскрипции аполипопротеина A2;

2) низкая концентрация триглицеридов, предположительно, связанная с недостаточной экспрессией аполипопротеинов В и СIII;

3) высокий уровень липопротеинов низкой плотности;

4) отсутствие глюкозурии [1];

5) 56 % детей с мутацией гена *HNF4A* рождаются с большой массой тела ( $> 4000$  г) из-за усиленной внутриутробной секреции инсулина [18]. У носителей распространенной мутации p. R114W макросомия не развивается [13];

6) у 15 % пациентов в период новорожденности отмечена гиперинсулинемическая гипогликемия. Длительность гиперинсулинизма составляет от нескольких дней до нескольких месяцев. Пациенты чувствительны к диазоксиду [1]. Точный механизм перехода от *HNF4A*-индуцированного гиперинсулинизма во внутриутробном и неонатальном периодах к нарушению секреции инсулина не известен [9]. Вероятно, в основе лежит нарушение взаимодействия *HNF4A* с другими транскрипторными факторами, в частности с рецептором, активируемым пероксисомным пролифератором- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ). Установлено, что в клетках с дефицитом фактора *HNF4A* снижена экспрессия PPAR- $\alpha$ . Последний участвует в  $\beta$ -окислении жирных кислот. Предполагают, что повышенная секреция инсулина в мутантных клетках связана с накоплением липидов в цитоплазме [5].

### **Лечение MODY с нарушением факторов транскрипции**

Одной из важных особенностей *HNF1A/HNF4A-MODY* является высокая чувствительность

к препаратам сульфонилмочевини. Производные сульфонилмочевини стимулируют секрецию инсулина, связываясь с рецептором сульфонилмочевини (SUR1) – субъединицей АТФ-зависимого калиевого канала. Их взаимодействие приводит к закрытию калиевого канала, деполяризации мембраны, открытию кальциевых каналов и выделению инсулина [21].

Вторым механизмом стимуляции секреции инсулина препаратами сульфонилмочевини является воздействие на белок Ерас2А. Этот протеин активируется цАМФ и служит обменным фактором нуклеотида гуанина для Rab-протеинов, необходимых для быстрого перемещения везикул с инсулином к клеточной мембране (рис. 1) [21].

При переходе с инсулинотерапии на лечение препаратами сульфонилмочевини рекомендована отмена болюсного и снижение дозы базального инсулина. Препараты титруют, начиная с минимальной дозы, до достижения целевых показателей гликемии [18].

Результаты исследования, проведенного в Великобритании (2018), свидетельствуют о том, что полный перевод с инсулинотерапии на препараты сульфонилмочевини позволяет достичь компенсации углеводного обмена (гликированный гемоглобин (HbA1c) < 7,5 %) у пациентов с *HNF1A/HNF4A*-MODY:

- со стажем СД менее 11 лет;
- с нормальным индексом массы тела;
- с исходным уровнем HbA1c < 8,5 %.

По мнению исследователей, при лечении пациентов с большим стажем СД к моменту верификации заболевания, избыточной массой тела и декомпенсацией углеводного обмена целесообразным является добавление препаратов сульфонилмочевини, а не полный отказ от инсулина [20].

У пациентов с мутациями факторов транскрипции секреция инсулина снижается ежегодно на 1–4 % [5], поэтому через 3–25 лет они становятся

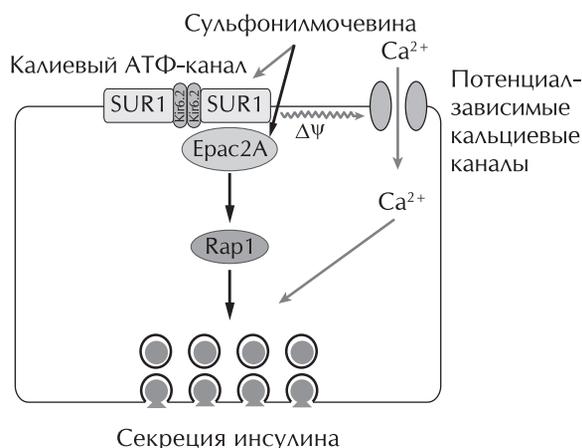


Рис. 1. Механизмы действия препаратов сульфонилмочевини [21]. Пояснения в тексте

резистентными к препаратам сульфонилмочевини и нуждаются в инсулинотерапии [3].

### Альтернативные препараты

#### Аналоги меглитинида – натеглинид и репаглинид

Подобно производным сульфонилмочевини, они действуют путем активации SUR1-субъединицы калиевого канала. Отличительными признаками аналогов меглитинида являются более быстрое начало работы по сравнению с препаратами сульфонилмочевини и малая длительность действия (полупериод связывания с SUR1 составляет 3 мин у репаглинида и 2 с у натеглинида) [11]. Производные сульфонилмочевини взаимодействуют с двумя сайтами связывания SUR1 – А и В, репаглинид – преимущественно с сайтом В, анатеглинид – с сайтом А (рис. 2). Аналоги меглитинида не активируют Ерас2А. Эти свойства позволяют избежать накопления препарата и риска развития гипогликемии [25].

По данным М. Becker (2014), на фоне применения аналогов меглитинида у подростков с *HNF1A*-MODY не зарегистрированы гипогликемические состояния, в отличие от лиц, находящихся на терапии препаратами сульфонилмочевини. Это позволяет предположить, что аналоги меглитинида могут стать препаратом первой линии при лечении подростков с MODY с нарушением факторов транскрипции [6].

#### Агонисты глюкагоноподобного пептида-1

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) относится к инкретинам, то есть пептидам, которые вырабатываются в слизистой оболочке кишечника и обуславливают более интенсивную секрецию инсулина при пероральном приеме глюкозы по сравнению с внутривенным ее введением. В норме инкретины способствуют выработке 70 % постпрандиального инсулина. Главными инкретинами являются глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и ГПП-1. Последний секретируется

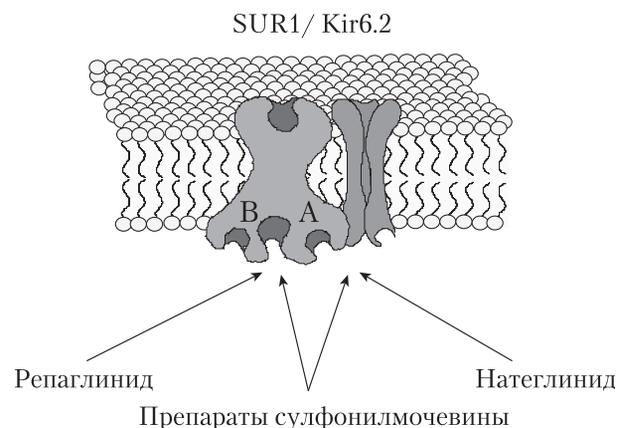


Рис. 2. Сайты связывания SUR1-субъединицы с сахароснижающими препаратами [14]

в L-клетках слизистої оболочки кишечника, кількість яких збільшується в напрямленні від дванадцятипечної кишки к ободочної. После приема пищи концентрация ГПП-1 возрастает в течение нескольких минут. Однако из-за местного разрушения и последующего расщепления в печени ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4) в системный кровоток попадает только 10–15% выделенного ГПП-1. Рецепторы к ГПП-1 расположены на клетках поджелудочной железы, почек, сердца, легких, гладкой мускулатуры, центральной нервной системы и адипоцитах [2].

В поджелудочной железе инкретины стимулируют выработку инсулина и подавляют выброс глюкагона. Связывание ГПП-1 с рецептором приводит к активации аденилатциклазы (АЦ) и повышению уровня цАМФ. Циклический АМФ активирует протеинкиназу А (РКА) и ЕРАС2. Протеинкиназа А способствует закрытию калийзависимых каналов, деполаризации клеточной мембраны и открытию кальциевых каналов. Поступление в клетку кальция стимулирует экзоцитоз накопленного инсулина и транскрипцию гена инсулина, что приводит к усилению синтеза новых молекул гормона. Активированный ЕРАС2 участвует в перемещении гранул с инсулином к клеточной мембране (рис. 3) [19].

Предполагают, что у пациентов с мутациями факторов транскрипции имеет место нарушение постпрандиального выброса инкретинов или чувствительности к ним. Так, V. В. Агуа и соавт. (2014) описали результаты динамического наблюдения за ребенком-носителем мутации гена *HNF4A*. В возрасте 10 лет при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у мальчика впервые был зарегистрирован уровень гликемии, соответствующий критериям СД. В то же время на фоне внутривенного нагрузочного теста с глюкозой отмечена нормальная гликемическая кривая и первая фаза секреции инсулина [4]. В 2019 г. R. Girard с соавт. выявили нарушение пика концентрации ГИП и в меньшей степени — ГПП-1 после пероральной нагрузки глюкозой у мышей с мутацией гена *HNF4A* [10].

Установлено, что ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина в β-клетках только при увеличении уровня гликемии выше нормальных значений. Эта особенность способствует предотвращению гипогликемии [2]. В последние годы агонисты ГПП-1 успешно внедряют в клиническую практику при лечении пациентов с MODY. S. H. Østoft с соавт. (2014) показали эффективность применения аналогов ГПП-1 у пациентов с *HNF1A*-MODY и снижение риска гипогликемий на фоне их приема. Есть сообщения об успешном использовании этой группы препаратов у детей [24]. Агонисты ГПП-1

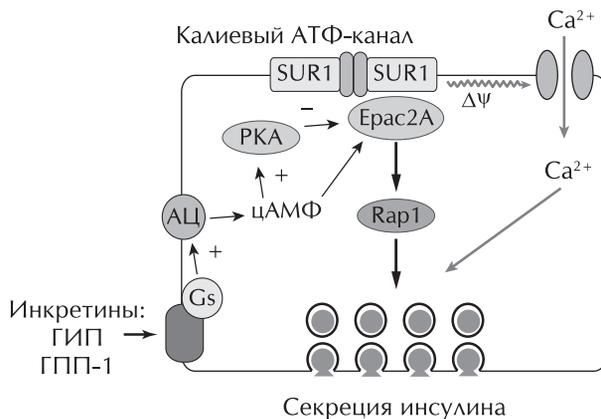


Рис. 3. Механизмы действия инкретина [21].  
Пояснения в тексте

можно применять как монотерапию и в сочетании с препаратами сульфонилмочевины [8].

### Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

S. H. Østoft с соавт. (2015) выявили у лиц с *HNF1A*-MODY более высокую концентрацию глюкагона, нормальную секрецию инкретинов и повышенную активность ДПП-4 после еды. Эти результаты позволили предположить возможность назначения ингибиторов ДПП-4 таким пациентам [15]. R. Topouchi с соавт. (2017) сообщили о случае эффективного применения ингибиторов ДПП-4 у девочки-подростка с *HNF1A*-MODY. По мнению авторов, эта группа препаратов является перспективным методом лечения пациентов с MODY на ранней стадии заболевания при сохраненной эндогенной секреции инсулина [23].

### Выводы

*HNF1A*/*HNF4A*-MODY характеризуются прогрессирующей потерей базальной и постпрандиальной секреции инсулина, связанной с нарушением пролиферации и ускоренным апоптозом β-клеток. На ранних стадиях заболевания при сохраненной секреции эндогенного инсулина высокоэффективно применение пероральных сахароснижающих средств. Препаратами выбора в настоящее время являются агонисты сульфонилмочевины. При их назначении рекомендовано титровать препараты, начиная с минимальной начальной дозы, до достижения целевых показателей гликемии. В последние годы в клиническую практику внедряют альтернативные лекарственные средства, не приводящие к повышению риска развития гипогликемии: аналоги меглитинида, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

**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.

## ЛІТЕРАТУРА

- Amed S., Oram R. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Making the right diagnosis to optimize treatment // Canadian Journal of Diabetes.— 2016.— Vol. 40.— P. 449–454. doi: 10.1016/j.cjcd.2016.03.002.
- Andersen A., Lund A., Knop F. K. Glucagon-like peptide 1 in health and disease // Nature Reviews Endocrinology.— 2018.— Vol. 14.— P. 390–403. doi: 10.1038/s41574-018-0016-2.
- Ank 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.
- Arya V. B., Rahman S., Senniappan S. HNF4A mutation: switch from hyperinsulinaemic hypoglycaemia to maturity-onset diabetes of the young, and incretin response // Diabet Med.— 2014.— Vol. 31.— P. 11–15. doi: 10.1515/jpem-2014-0384.
- Bacon S., Kythar M. P., Condrón E. M. Prolonged episodes of hypoglycaemia in HNF4A-MODY mutation carriers with IGT. Evidence of persistent hyperinsulinism into early adulthood // Acta Diabetologica.— 2016.— Vol. 53.— P. 965–972. doi: 10.1007/s00592-016-0890-9.
- Becker M., Galler A., Raile K. Meglitinide analogues in adolescent patients with HNF1A-MODY (MODY 3) // Pediatrics.— 2014.— Vol. 133.— P. 775–779. doi: 10.1542/peds.2012-2537.
- Bellanné-Chantelot C., Carette C., Riveline J. P. The type and the position of HNF1A mutation modulate age at diagnosis of diabetes in patients with maturity onset diabetes of the young (MODY)-3 // Diabetes.— 2008.— Vol. 57.— P. 503–508. doi: 10.2337/db07-0859.
- Docena M. K., Faiman C., Stanley C. M. Mody-3: novel HNF1A mutation and the utility of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist therapy // Endocr. Pract.— 2014.— Vol. 20.— P. 107–111. doi: 10.4158/EP13254.OR.
- Gardner D. S., Tai E. S. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY) // Diabetes Metab. Syndr Obes.— 2012.— Vol. 5.— P. 101–108. doi: 10.2147/DMSO.S23353.
- Girard R., Darsigny M., Jones C. HNF4a is a novel regulator of intestinal glucose-dependent insulinotropic polypeptide // Sci. Rep.— 2019.— Vol. 12.— P. 1200. doi: 10.1038/s41598-019-41061-z.
- Guardado-Mendoza R., Prioletta A., Jiménez-Ceja L. M. The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus // Arch. Med. Sci.— 2013.— Vol. 9.— P. 936–943. doi: 10.5114/aoms.2013.34991
- Kythar M. P., Bonner C., Bacon S. Effects of hepatocyte nuclear factor-1A and -4A on pancreatic stone protein/regenerating protein and C-reactive protein gene expression: implications for maturity-onset diabetes of the young // J. Transl. Med.— 2013.— Vol. 11.— P. 156. doi: 10.1186/1479-5876-11-156.
- Laver T. W., Colclough K., Shepherd M. The Common p.R114W HNF4A mutation causes a distinct clinical subtype of monogenic diabetes // Diabetes.— 2016.— Vol. 65.— P. 3212–3217. doi: 10.2337/db16-0628.
- Nagashima K., Takahashi A., Ikeda H. Sulfonylurea and non-sulfonylurea hypoglycemic agents: pharmacological properties and tissue selectivity // Diabetes Research and Clinical Practice.— 2004.— Vol. 66.— P. 75–78. DOI: 10.1016/j.diabres.2003.12.011. doi: 10.1016/j.diabres.2003.12.011.
- Østoft S. H., Bagger J. L., Hansen T. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial // Diabetes Care.— 2014.— Vol. 37.— P. 1797–1805. doi: 10.2337/dc13-3007.
- Owen K. R., Thanabalasingham G., James T. J. Assessment of high-sensitivity C-reactive protein levels as diagnostic discriminator of maturity-onset diabetes of the young due to HNF1A mutations // Diabetes Care.— 2010.— Vol. 33.— P. 1919–1924. doi: 10.2337/dc10-0288.
- Pontoglio M., Prié D., Cheret C. HNF1 alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man // EMBO Rep.— 2000.— Vol. 4.— P. 359–365. DOI: 10.1093/embo-reports/kvd071.
- Sanyoura M., Philipson L. H., Naylor R. Monogenic diabetes in children and adolescents: recognition and treatment options // Curr. Diab Rep.— 2018.— Vol. 18.— P. 58. doi: 10.1007/s11892-018-1024-2.
- Seino Y., Fukushima M., Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences // J. Diabetes Investig.— 2010.— Vol. 22.— P. 8–23. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x.
- Shepherd M. H., Shields B. M., Hudson M. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin // Diabetologia.— 2018.— Vol. 61.— P. 2520–2527. doi: 10.1007/s00125-018-4728-6.
- Shibasaki T., Takahashi T., Takahashi H. Cooperation between cAMP signalling and sulfonylurea in insulin secretion // Diabetes, Obesity and Metabolism.— 2014.— Vol. 16.— P. 118–125. doi: 10.1111/dom.12343. doi: 10.1111/dom.12343.
- Steele A. M., Shields B. M., Shepherd M. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene // Diabet Med.— 2010.— Vol. 7.— P. 157–161. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x.
- Tonouchi R., Mine Y., Aoki M. Efficacy and safety of alogliptin in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 1 // Clin. Pediatr. Endocrinol.— 2017.— Vol. 26.— P. 183–188. doi: 10.1297/cpe.26.183.
- Urakami T., Habu M., Okuno M. Three years of liraglutide treatment offers continuously optimal glycemic control in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 3 // J. Pediatr.— Endocrinol. Metab.— 2015.— Vol. 28.— P. 327–31. doi: https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0211.
- Winkler M., Stephan D., Bieger S., Kühner P. Testing the bipartite model of the sulfonylurea receptor binding site: binding of A-, B-, and A + B-site ligands // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 2007.— Vol. 322.— P. 701–708. doi: 10.1124/jpet.107.123224.
- Yamagata K. Roles of HNF1a and HNF4a in Pancreatic  $\beta$ -Cells // Vitamins & Hormones.— 2014.— Vol. 1.— P. 407–423. doi: 10.1016/B978-0-12-800174-5.00016-8.

## Цукровий діабет дорослого типу в молодих: Від генетики до практики

### Частина 2

А. В. Солнцева<sup>1</sup>, Н. В. Волкова<sup>2</sup>, В. С. Гудино<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Білоруський державний медичний університет, Мінськ

<sup>2</sup> Друга міська дитяча клінічна лікарня, Мінськ, Республіка Білорусь

Цукровий діабет дорослого типу у молодих (maturity onset type diabetes of young people (MODY)) являє собою гетерогенну групу захворювань з автосомно-домінантним типом успадкування, які зумовлені мутаціями генів, що беруть участь у синтезі та секреції інсуліну. MODY є найпоширенішою групою моногенних форм цукрового діабету. Наведено огляд літератури, присвяченої MODY з порушенням факторів транскрипції (hepatocyte nuclear factors) *HNF4A* і *HNF1A* (MODY 1 і 3). Мутації генів *HNF1A* і *HNF4A* призводять до порушення експресії протеїнів, які беруть участь у транспорті та метаболізмі глюкози, синтезі та секреції інсуліну. Ці підтипи MODY розвиваються в пубертатному або постпубертатному віці і характеризуються зменшенням базальної та постпрандіальної секреції інсуліну. Прогресуюче погіршення функції  $\beta$ -клітин підшлункової залози пов'язане зі зниженою проліферацією і прискореним апоптозом острівцевих клітин. Особливостями *HNF4A*-MODY є макросомія при народженні (в 56% випадків) і гіперінсулінемічна гіпоглікемія в період новонародженості (в 15% випадків). Важлива ознака *HNF1A*/*HNF4A*-MODY — висока чутливість до препаратів сульфонілсечовини. Секреція інсуліну щорічно знижується на 1–4%, тому через кілька років пацієнти стають резистентними до препаратів сульфонілсечовини і потребують інсулінотерапії. При застосуванні препаратів сульфонілсечовини у пацієнтів

відмічено високий ризик розвитку гіпоглікемічних станів. Розглянуто альтернативні методи лікування *HNF1A/HNF4A* MODY: аналоги меглітиніду, агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібітори дипептидилпептидази-4. На тлі використання цих лікарських препаратів частота гіпоглікемічних станів нижча порівняно із застосуванням агоністів сульфонілсечовини. Ризик розвитку мікросудинних ускладнень у пацієнтів з *HNF1A/HNF4A*-MODY залежить від якості контролю глікемії.

**Ключові слова:** цукровий діабет дорослого типу у молодих, фактори транскрипції, препарати сульфонілсечовини, діти.

## Maturity onset type diabetes of young people: from genetics to practice

### Part 2

A. V. Solntsava <sup>1</sup>, N. V. Volkava <sup>2</sup>, V. S. Gudyna <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk

<sup>2</sup> 2th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Republic Belarus

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) 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. The second part of the article provides a review on MODY with impairment of the transcription factors HNF4A and HNF1A (MODY 1 and 3). Mutations of the HNF1A and HNF4A genes lead to impaired expression of proteins involved in glucose transport and metabolism, insulin synthesis and secretion. These MODY subtypes develop at puberty or post-puberty age and are characterized by decreased both basal and postprandial insulin secretion. Progressive deterioration of cell function is associated with reduced proliferation and accelerated apoptosis of pancreatic islet cells. The distinctive features of HNF4A-MODY are macrosomia at birth (in 56 % of cases) and hyperinsulinemic hypoglycemia in the neonatal period (in 15 % of patients). Patients with HNF1A/HNF4A-MODY are sensitive to sulfonylurea derivatives. Insulin secretion is reduced by 1–4 % annually, so in several years patients become resistant to sulfonylureas and need insulin therapy. Sulfonylurea derivatives can cause hypoglycemia. The article presents alternative methods of treatment for HNF1A/HNF4A MODY: meglitinide analogs, glucagonlike peptide1 agonists and inhibitors of dipeptidylpeptidase4. These drugs cause hypoglycemic conditions less frequently than sulfonylureas. The risk of microvascular complications in patients with HNF1A/HNF4A-MODY depends on the quality of glycemic control.

**Key words:** maturity onset diabetes of the young, transcription factors, sulfonylureas, children.