

Возможности использования непрерывного мониторингирования гликемии для оценки эффективности проводимой терапии у лиц с MODY-диабетом

А.К. Овсянникова^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9669-745X, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

М.В. Рябец², ORCID: 0000-0001-5319-5428, e-mail: marina_5.95@mail.ru

О.Д. Рymar¹, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52

Резюме

В клинической практике врача-эндокринолога верификация типа сахарного диабета у лиц молодого возраста имеет высокую клиническую значимость, так как от этого зависит назначение лечения: от коррекции углеводного обмена рациональным питанием до назначения пероральных сахароснижающих препаратов и инсулинотерапии. В свою очередь, выбранная терапия оказывает значительное влияние на качество жизни пациента.

При наиболее распространенных типах сахарного диабета у лиц молодого возраста назначение терапии не вызывает сомнений, так, при сахарном диабете 1-го типа наблюдается абсолютная потребность во введении экзогенного инсулина, а при 2-м типе патогенетически обосновано назначение метформина. При более редких формах сахарного диабета, к которым относится MODY, в большинстве случаев рекомендуются препараты сульфонилмочевины, а о действии более новых классов (ингибиторов DPP4, SGLT2, агонистов GLP1) при моногенных формах имеются немногочисленные противоречивые данные. С помощью метода непрерывного мониторингирования гликемии (НМГ) и показателей вариабельности гликемии можно определить эффективность различных классов сахароснижающих препаратов при редких типах сахарного диабета, что поможет практикующим врачам при выборе терапии.

В литературе описаны единичные исследования с применением НМГ у данной группы пациентов. В Турции НМГ проводилось 8 пациентам с GCK-MODY; показано, что у 50% пациентов значения глюкозы в течение суток превышали нормальные диапазоны. Итальянские ученые провели исследование, в котором диагностировали вариабельность гликемии, в частности эпизоды гипогликемии, у пациентов с HNF4A-MODY-диабетом (MODY1) с помощью НМГ. Клиническое последствие эпизодов бессимптомной гипогликемии в когорте MODY остается неизвестным. Диагностирование преобладания гипергликемии натощак или постпрандиальной, определение гипогликемий могут помочь в назначении патогенетической терапии и повышении качества жизни лиц с диагнозом «MODY-диабет».

Ключевые слова: MODY-диабет, непрерывное мониторингирование глюкозы, вариабельность гликемии, сахароснижающие препараты, гликемия, мутации

Благодарности. Исследовательская работа проведена в рамках бюджетной темы № ГЗ №AAAA-A17-117112850280-2.

Для цитирования: Овсянникова А.К., Рябец М.В., Рymar О.Д. Возможности использования непрерывного мониторингирования гликемии для оценки эффективности проводимой терапии у лиц с MODY-диабетом. *Медицинский совет.* 2020;(7):26–31. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-26-31.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of using continuous glycemic monitoring to assess the effectiveness of therapy in patients with MODY-diabetes

Alla K. Ovsyannikova^{1✉}, ORCID: 0000-0002-9669-745X, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Marina V. Ryabets², ORCID: 0000-0001-5319-5428, e-mail: marina_5.95@mail.ru

Oksana D. Rymar¹, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: orymar23@gmail.com

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyy prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Verification of the type of diabetes mellitus in young people is of high clinical significance in the clinical practice since the purpose of treatment depends on this: from the correction of carbohydrate metabolism by a rational diet to the administration of oral hypoglycemic drugs and insulin therapy. The chosen therapy has a significant impact on the quality of life of the patient.

With the most common types of diabetes in young people the appointment of therapy is not in doubt, since with type 1 diabetes mellitus there is an absolute need for the maintenance of exogenous insulin, and with type 2 the administration of metformin is pathogenetically substantiated. In more rare forms of diabetes which MODY belongs to sulfonylurea preparations are recommended in most cases and there are few conflicting data on the effects of newer classes (DPP4, SGLT2 inhibitors, GLP1 agonists) with monogenic forms. Using the method of continuous monitoring of glucose (CGMS) and glycemic variability indicators it is

possible to determine the effectiveness of various classes of sugar-lowering drugs for rare types of diabetes mellitus which will help practitioners in choosing therapy.

In the literature single studies using CGMS have been described in this group of patients. In Turkey CGMS was performed for 8 patients with GCK-MODY; it was shown that in 50% of patients the glucose values during the day exceeded the normal ranges. Italian scientists conducted a study in which they diagnosed glycemic variability, in particular episodes of hypoglycemia, in patients with HNF4A-MODY diabetes (MODY1) using CGMS. The clinical consequence of episodes of asymptomatic hypoglycemia in the MODY cohort remains unknown. Diagnosing the predominance of fasting or postprandial hyperglycemia, the determination of hypoglycemia can help in the appointment of pathogenetic therapy and improve the quality of life of people diagnosed with MODY-diabetes.

Keywords: MODY-diabetes, continuous glucose monitoring, glycemic variability, sugar-lowering drugs, glycemia, mutations

Acknowledgments. The research was carried out within the framework of the budget theme on the state task number AAAA-A17-117112850280-2.

For citation: Ovsyannikova A.K., Ryabets M.V., Rymar O.D. Possibilities of using continuous glycemic monitoring to assess the effectiveness of therapy in patients with MODY-diabetes. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):26–31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-26-31.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – это хроническое неинфекционное заболевание, распространенность которого в мире растет с каждым годом и за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза [1]. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2045 г. СД будут страдать 629 млн человек, и наблюдается тенденция к «омолаживанию» данной нозологии. В клинической практике врача-эндокринолога очень важно своевременно верифицировать тип сахарного диабета у пациентов молодого возраста, так как именно в этой возрастной группе может определяться сахарный диабет 1-го типа (СД1), сахарный диабет 2-го типа (СД2), LADA-диабет и моногенные формы, которые являются результатом генетических мутаций. К моногенным формам относится «сахарный диабет взрослого типа у молодых» (Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY-диабет) [2]. MODY-диабет – это гетерогенный тип сахарного диабета, в его основе лежат мутации различных генов, которые приводят к дисфункции β -клеток и наследуются аутосомно-доминантно. В настоящее время известно 14 генов, обуславливающих развитие MODY-диабета. В Великобритании, Норвегии, Германии, а также некоторых азиатских странах наиболее часто встречается мутация *HNF-1 α* (MODY3), составляя более 60% всех случаев MODY [3, 4]. Мутации в гене глюкокиназы (GCK-MODY или MODY2) имеют наибольшую распространенность в Италии и Франции. На долю остальных известных генов приходится менее 10% [5–7]. В России MODY2 и MODY3 также являются наиболее частыми вариантами [8, 9]. По данным исследователей, у 5% всех пациентов с СД 2-го типа в РФ тип диагностирован неправильно, а они имеют моногенные формы диабета [5, 10].

Диагноз MODY должен быть заподозрен у молодых пациентов с нормальной массой тела, сохраненной секрецией β -клеток, отсутствием антител и при наличии гипергликемии в двух или более поколениях среди родственников пробанда [11, 12]. Верификация MODY и его подтипов представляет высокую клиническую значимость, так как от подтипа MODY-диабета зависит тактика лечения пациента: от коррекции нарушений углеводного обмена рациональ-

ным питанием до лечения пероральными сахароснижающими препаратами и инсулинотерапии [13–16]. При MODY3 и некоторых других подтипах в большинстве случаев рекомендуются препараты сульфонилмочевины, а о действии более новых классов (ингибиторов ДПП4, SGLT2, агонистов ГПП1) имеются немногочисленные противоречивые данные. С помощью метода непрерывного мониторинга гликемии (НМГ), или Continuous Glucose Monitoring System (CGMS), можно определить эффективность различных классов сахароснижающих препаратов при редких типах сахарного диабета, что поможет практикующим врачам при назначении терапии.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОНИТОРИРОВАНИЯ ГЛИКЕМИИ

Первая непрерывная система мониторинга глюкозы была выпущена Medtronic MiniMed в 1999 г. В настоящее время аббревиатура CGMS относится ко всем приборам, способным измерять уровень глюкозы в интерстициальной жидкости подкожно-жировой клетчатки достаточно часто (обычно каждые 5 мин) в течение длительного времени (как правило, 3–7 дней).

Расшифровка данных с приборов для НМГ позволяет проанализировать колебания уровня глюкозы после еды, во время физических нагрузок, выявить феномен утренней гипергликемии, эпизоды гипогликемии (в том числе ночной и бессимптомной). Системы для непрерывного мониторинга гликемии находят свое применение во многих областях медицины. Так, исследователи из Франции стремились оценить вариабельность глюкозы после бариатрической операции посредством непрерывного мониторинга глюкозы. CGMS было использовано для двенадцати пациентов с клиническим подозрением на гипогликемию после перенесенной операции в течение семи дней. Для исследования был проведен мониторинг с помощью устройства «iProTM2 ЦГМ» («Медтроник», «Нортридж», Калифорния) у всех пациентов. По результатам исследования были сделаны выводы о том, что изменчивость глюкозы преувеличена после бариатрической хирургии, вариабельность гликемии оказалась незначительной [17].

Также было обнаружено, что использование НМГ безопасно и эффективно для диагностики уровня гликемии у женщин с гестационным СД (ГСД). Женщины с ГСД имеют высокие риски осложнений как для матери, так и для плода, особенно если показатели углеводного обмена не достигают целевых значений. Эти риски включают в себя потерю плода, врожденные аномалии, макросомию, преэклампсию и эклампсию, гипогликемию новорожденных, повышают у таких женщин частоту родоразрешения путем кесарева сечения. В связи с этим Американская ассоциация диабета (ADA) рекомендует жесткий гликемический контроль во время беременности. Одним из инструментов, который может помочь достичь оптимального гликемического контроля во время беременности, является постоянный мониторинг глюкозы. Использование НМГ в сочетании с непрерывной подкожной инсулиновой инфузионной терапией при беременности, осложненной диабетом, может улучшить результаты инсулинотерапии [18].

НМГ может быть эффективно использовано в диагностике нейроэндокринных заболеваний, в частности инсулиномы. Инсулинома – это нейроэндокринная опухоль, в 95–99% случаев локализуемая в поджелудочной железе и секретирующая инсулин. Инсулиномы являются достаточно редкими опухолями, выявляющиеся с частотой 1–3 случая на 1 000 000 населения в год. Клинические проявления инсулиномы обусловлены ее гормональной активностью. Повышенная секреция инсулина обусловлена избыточным его синтезом в опухоли, в результате у пациента обнаруживаются гипогликемические симптомы [19]. Ученые из Китая для диагностики инсулиномы использовали систему непрерывного мониторинга глюкозы и сделали вывод о том, что данные НМГ действительно могут быть полезны для определения инсулиномы [20].

Таким образом, НМГ может быть ценным диагностическим инструментом и играть важную роль в диагностике гипо- и гипергликемии, оценке ответа на лечение больных диетой, медикаментозной терапией или хирургическим вмешательством [17]. Детальный анализ индексов variability гликемии, полученных по результатам НМГ, рассчитанных с использованием специализированных программ и калькуляторов, может помочь сделать вывод о variability гликемии у конкретного пациента в течение нескольких суток, а также определить адекватность проводимой терапии и при необходимости сформулировать индивидуальные рекомендации по ее коррекции [21–23].

Основные индексы для оценки variability гликемии:

BG (Blood glucose) – среднее значение гликемии за все время исследования;

SD (Standart Deviation) – отражает стандартное отклонение;

M – value (значение M) – отражает качество контроля гликемии;

MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excurtion) – показывает среднюю амплитуду колебаний гликемии;

CONGA (Continuous Overlapping Net Glycemic Action) – индекс длительного повышения гликемии;

MAG (Mean Absolut Glucose) – оценка скорости изменения уровня глюкозы;

HbGI (Hight Blood Glucose Index) – индекс риска гипергликемии;

LBGI (Low Blood Glucose Index) – индекс риска гипогликемии;

Индекс ADRR (Average Daily Rick Range) – среднее значение рисков гипо/гипергликемии.

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ГЛИКЕМИИ ПРИ MODY-ДИАБЕТЕ

К настоящему моменту данные о состоянии углеводного обмена у лиц с MODY получены на основании определения гликемии натощак и постпрандиальной. Тип гипергликемии (натощак или постпрандиальная) у пациентов с MODY ассоциирован с расположением мутации в определенном гене. Несмотря на то, что при GCK-MODY нарушена функция β -клеток и гепатоцитов, гипергликемия натощак обычно умеренная [24–26]. Тем не менее нарушения углеводного обмена у носителей мутаций присутствуют с рождения, могут быть выявлены уже в первые годы жизни и практически у всех – к завершению полового развития [27]. Выраженность гипергликемии натощак прогрессирует очень медленно и обычно достигает уровня 6,7 ммоль/л и выше только в среднем возрасте. Поэтому у лиц с GCK-MODY редко возникает необходимость в лечении, а целевые показатели углеводного обмена достигаются рациональным питанием [28, 29].

Развитие HNF1A-MODY (MODY3) связано с мутациями в гене *HNF1A*. 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 [30]. Как следствие, нарушается секреция инсулина и превалирует постпрандиальная гипергликемия, поэтому определяется высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины, реакция на которые в четыре раза выше, чем при СД 2-го типа [31].

Недавние исследования показали эффективность в лечении пациентов с HNF1A-MODY агонистами ГПП-1 (лираглутидом), которые вызывали такое же снижение постпрандиальной гликемии, как при терапии глимепиридом, но при этом гипогликемии определялись в 10 раз реже [32]. В клинических случаях также упоминается эффективность ингибиторов ДПП-4 [33]. Katra et al. описали успешное добавление глиптинов (вилдаглиптина и ситаглиптина соответственно) к терапии пациентов с HNF1A-MODY, которые получали комбинации инсулина с гликлазидом и инсулина с метформином [34]. Эта терапия была связана не только с улучшением гликемического контроля, но также с улучшением функции β -клеток. У пациентов с HNF1A-MODY определяется нормальная секреция инкретинового гормона, но эффект инкретина был уменьшен. Это предполагает потенциальное снижение чувствительности инкретина, возможно, из-за дисфункции β -клеток этих пациентов. В то же время у пациентов с HNF1A-MODY определяется повышенная активность дипептидилпептидазы-4 и значительная постпрандиальная гиперглюкагонемия [35, 36].

С осторожностью назначаются ингибиторы SGLT2, так как при мутации в гене HNF1A снижен почечный порог для глюкозы и назначение данного класса препаратов может вызвать дегидратацию и урогенитальную инфекцию [37]. По данным J. Hohendorff et al., снижение HbA1c у пациентов с GCK-MODY и HNF1A-MODY при терапии ингибиторами SGLT2 меньше, чем у лиц с СД2, тогда как глюкозурия выше [38].

В литературе описаны единичные исследования с применением НМГ у данной группы пациентов. В Турции НМГ проводилось восьми пациентам с GCK-MODY, у которых гликированный гемоглобин не превышал 7%. Показано, что у 50% пациентов значения глюкозы в течение суток превышали нормальные диапазоны. Таким образом, хотя при втором подтипе MODY наблюдается невысокий уровень глюкозы, он все равно требует коррекции (рекомендации по питанию и образу жизни) [39]. Итальянские ученые провели исследование, в котором диагностировали вариабельность гликемии, в частности эпизоды гипогликемии, у пациентов с HNF4A-MODY-диабетом (MODY1) с помощью НМГ. Было включено 14 пациентов, средний возраст которых составлял 21 год. Данной группе пациентов был установлен прибор CGMS на 72 ч.

Были выявлены эпизоды бессимптомной гипогликемии в группе пациентов с HNF4A-MODY, которые не были обусловлены отсутствием еды или физической нагрузкой. Клиническое последствие эпизодов бессимптомной гипогликемии в когорте MODY остается неизвестным [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильная диагностика типа сахарного диабета, в том числе идентификация MODY-диабета, является актуальным аспектом в эндокринологии. Диагностирование преобладания гипергликемии натощак или постпрандиальной, определение гипогликемий могут помочь в назначении патогенетической терапии и повышении качества жизни лиц с диагнозом «MODY-диабет». В России исследования с использованием НМГ у пациентов с MODY-диабетом и определение особенностей индексов вариабельности гликемии не проводились, что обуславливает высокую значимость для дальнейшего изучения эффективности данного метода у лиц с моногенными формами СД.

Поступила / Received 30.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2020

Принята в печать / Accepted 17.02.2020

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й вып. *Сахарный диабет*. 2017;20(15). doi: 10.14341/DM2017158.
- Ovsyannikova A.K., Rymar O.D., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V., Shakhshneider E.V., Orlov P.S. et al. A case of maturity onset diabetes of the young (MODY3) in a family with a novel HNF1A gene mutation in five generations. *Diabetes therapy*. 2018;9(1):413–420. doi: 10.1007/s13300-017-0350-8.
- Kleinberger J.W., Pollin T.I. Undiagnosed MODY: Time for action. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):110. doi: 10.1007/s11892-015-0681-7.
- Shields B.M., Hicks S., Shepherd M.H., Colclough K., Hattersley A.T., Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504–2508. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4.
- Овсянникова А.К. Генетические характеристики диабета MODY 2 в Сибири. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2013;33(5):74–77. Режим доступа: http://sibmed.net/article.php?lang=eng&id_article=240.
- Rubio-Cabezas O., Hattersley A.T., Njolstad P.R., Mlynarski W., Ellard S., White N. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(20):47–64. doi: 10.1111/pedi.12192.
- Nyunt O., Wu J.Y., McGown I.N., Harris M., Huynh T., Leong G.M. et al. Investigating Maturity Onset Diabetes of the Young. *Clin Biochem Rev*. 2009;30(2):67–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19565026-investigating-maturity-onset-diabetes-of-the-young/>
- Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., Петров В.М., Васильев Е.В., Тюльпаков А.Н., Дедов И.И. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах GCK, HNF1A, HNF4A. *World Journal of Personalized Medicine*. 2017;1(1):40–48. doi: 10.14341/WJPM9298.
- Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., Иванова О.Н., Майоров А.Ю., Кошарова Е.О. Петеркова В.А., Дедов И.И. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(5):14–25. doi: 10.14341/probl201561514-25.
- Covantev S., Chiriac A., Perculeac L., Zozina V. Maturity onset diabetes of the young: Diagnosis and treatment options. *Russian Open Medical Journal*. 2016;5(4):e0402. doi: 10.15275/rusomj.2016.0402.
- Heuvel-Borsboom H., Valk H.W., Losekoot M., Westerink J. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2016;74(5):193–200. Available at: <http://www.njmsonline.nl/getpdf.php?id=1716>.
- Воевода М.И., Шахтштейн Е.В., Рymar О.Д., Овсянникова А.К., Ворopaева О.Д., Иваношчук Д.Е. и др. Молекулярная генетика и клиника MODY диабета. Новосибирск: Изд-во СО РАН; 2017. 164 с. Режим доступа: <https://www.sibran.ru/catalog/BIO/169543>.
- Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А., Емельянов А.О., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Гришина Д.П. Молекулярная генетика и клинические особенности моногенных форм сахарного диабета. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012;67(1):81–86. doi: 10.15690/vramn.v67i1.115.
- Brunerova L., Rahelić D., Ceriello A., Broz J. Use of oral antidiabetic drugs in the treatment of maturity-onset diabetes of the young: A mini review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(1):e2940. doi: 10.1002/dmrr.2940.
- Raile K., Schober E., Konrad K., Thon A., Grulich-Henn J., Meissner T. et al. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY). *Diabet Med*. 2015;32(4):526–530. doi: 10.1111/dme.12662.
- Laver T.W., Colclough K., Shepherd M., Patel K., Houghton J.A.L., Dusatkova P. et al. The common p.R114W HNF4A mutation causes a distinct clinical subtype of monogenic diabetes. *Diabetes*. 2016;65(10):3212–3217. doi: 10.2337/db16-0628.
- Kusunoki E., Hidenori K., Kusano M., Teranishi R., Shibuya H., Okada T. Continuous Interstitial Subcutaneous Fluid Glucose (ISFG) Measurement during Pre- and Intraoperative Periods for Highly Invasive Surgery. *Masui*. 2016;65(3):281–287. (In Japanese) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27097509>.
- Polksy S., Garcetti R. CGM, Pregnancy, and Remote Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(S3):S49–S59. doi: 10.1089/dia.2017.0023.
- Кривко А.А., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С., Трошина Е.А., Дедов И.И. Современные технологии в диагностике и лечении инсулинозависимого сахарного диабета. *Проблемы эндокринологии*. 2013;59(5):36–41. doi: 10.14341/probl20135936-41.
- Gu W., Liu Y., Liu H., Yang G., Guo Q., Du J. et al. Characteristics of Glucose Metabolism Indexes and Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in Patients with Insulinoma. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:17. doi: 10.1186/s13098-017-0215-3.
- Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете. Новосибирск: ИПЦ НГУ; 2016. 251 с.
- Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет*. 2014;17(2):76–82. doi: 10.14341/DM2014276-82.
- Klimontov V.V., Myakina N.E. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(2):119–124. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.023.
- Tang L., Ye H., Hong Q., Wang L., Wang Q., Wang H. et al. Elevated CpG island methylation of GSK gene predicts the risk of type 2 diabetes in Chinese males. *Gene*. 2014;547(2):329–333. doi: 10.1016/j.gene.2014.06.062.
- Negahdar M., Aukrust I., Molnes J., Solheim M.H., Johansson B.B., Sagen J.V. et al. GSK-MODY diabetes as a protein misfolding disease: the mutation R275C promotes protein misfolding, self-association and cellular degra-

- dation. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):55–65. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.020.
26. Thanabalasingham G, Kaur K, Talbot F, Colclough K, Mathews A, Taylor J. et al. Atypical phenotype associated with reported GCK exon 10 deletions: clinical judgement is needed alongside appropriate genetic investigations. *Diabet Med*. 2013;30(8):e233–e238. doi: 10.1111/dme.12210.
 27. Steele A.M., Wensley K.J., Ellard S., Murphy R., Shepherd M., Colclough K. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: Observational case control studies. *Plos One*. 2013;8(6):e65326. doi: 10.1371/journal.pone.0065326.
 28. Lachance C.-H. Practical Aspects of Monogenic Diabetes: A Clinical Point of View. *Can J Diabetes*. 2016;40(5):368–375. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.11.004.
 29. Timsit J., Saint-Martin C., Dubois-Laforge D., Bellanné-Chantelot C. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can J Diabetes*. 2016;40(5):455–461. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.12.005.
 30. Pihoker C., Gilliam L., Ellard S., Dabelea D., Davis C., Dolan L.M. et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the search for diabetes in youth. *JCEM*. 2013;98(10):4055–4062. doi: 10.1210/jc.2013.1279.
 31. Pearson E.R., Starkey B.J., Powell R.J., Gribble F., Clark P.M., Hattersley A.T. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362(9392):1275–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14571-0.
 32. Østoft S.H., Bagger J.I., Hansen T., Pedersen O., Faber J., Holst J.J. et al. 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;37(7):1797–1805. doi: 10.2337/dc13-3007.
 33. Lumb A.N., Gullen I.W. Treatment of HNF1A-MODY with the DPP-4 inhibitor sitagliptin(1). *Diabet Med*. 2009;26(2):189–190. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02645.x.
 34. Katra B., Klupa T., Skupien J., Szopa M., Nowak N., Borowiec M. et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients – report of two cases. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(4):313–316. doi: 10.1089/dia.2009.0159.
 35. Østoft S.H. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young – pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential. *Dan Med J*. 2015;62(9):B4860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324089>.
 36. Østoft S.H., Bagger J.I., Hansen T., Hartmann B., Pedersen O., Holst J.J. et al. Postprandial incretin and islet hormone responses and dipeptidyl-peptidase 4 enzymatic activity in patients with maturity onset diabetes of the young. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(2):205–215. doi: 10.1530/EJE-15-0070.
 37. Stride A., Ellard S., Clark P., Shakespeare L., Slzmann M., Shepherd M. et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1751–1756. doi: 10.2337/diacare.28.7.1751.
 38. Hohendorf J., Szopa M., Skupien J. A single dose of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, induces higher glycosuria in GCK- and HNF1A-MODY than in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017;57(2):272–279. doi: 10.1007/s12020-017-1341-2.
 39. Tatli Z.U., Direk G., Hepokur M., Hatipoğlu N., Akin L., Kendirci M., Kurtoglu S. Continuous Glucose Monitoring Results of Our Cases with MODY Type 2 Diabetes. *ESPE Abstracts*. 2018;89:P3-P124. Available at: <http://abstracts.eurospe.org/hrp/0089/hrp0089p3-p124>.
 40. Bacon S., Kythar M.P., Condron E.M., Vizzard N., Burke M., Byrne M.M. Prolonged Episodes of Hypoglycaemia in HNF4A-MODY Mutation Carriers with IGT: Evidence of Persistent Hyperinsulinism into Early Adulthood. *Acta Diabetologica*. 2016;53:965–972. doi: 10.1007/s00592-016-0890-9.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds.) Standards of specialized diabetes care. 8th ed. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(15). (In Russ.) doi: 10.14341/DM2017158.
2. Ovsyannikova A.K., Rymar O.D., Ivanoshchuk D.E., Mikhailova S.V., Shakhshneider E.V., Orlov P.S. et al. A case of maturity onset diabetes of the young (MODY3) in a family with a novel HNF1A gene mutation in five generations. *Diabetes therapy*. 2018;9(1):413–420. doi: 10.1007/s13300-017-0350-8.
3. Kleinberger J.W., Pollin T.I. Undiagnosed MODY: Time for action. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):110. doi: 10.1007/s11892-015-0681-7.
4. Shields B.M., Hicks S., Shepherd M.H., Colclough K., Hattersley A.T., Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504–2508. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4.
5. Ovsyannikova A.K. The genetic characteristics of MODY 2 diabetes in Siberia. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;33(5):74–77. (In Russ.) Available at: http://sibmed.net/article.php?lang=eng&id_article=240.
6. Rubio-Cabezas O., Hattersley A.T., Njølstad P.R., Mlynarski W., Ellard S., White N. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014;15(20):47–64. doi: 10.1111/pedi.12192.
7. Nyunt O., Wu J.Y., McGown I.N., Harris M., Huynh T., Leong G.M. et al. Investigating Maturity Onset Diabetes of the Young. *Clin Biochem Rev*. 2009;30(2):67–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19565026-investigating-maturity-onset-diabetes-of-the-young/>
8. Zubkova N.A., Gioeva O.A., Tikhonovich Y.V., Petrov V.M., Vasil'ev E.V., Tyul'pakov A.N., Dedov I.I. Genotype-based personalized correction of glycemic control in patients with MODY due to mutations in GCK, HNF1A and HNF4A genes. *World Journal of Personalized Medicine = World Journal of Personalized Medicine*. 2017;1(1):40–48. (In Russ.) doi: 10.14341/WJPM9298.
9. Kuraeva T.L., Sechko E.A., Zilberman L.I., Ivanova O.N., Mayorov A.Y., Koksharova E.O., Peterkova V.A., Dedov I.I. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):14–25. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201561514-25.
10. Covantev S., Chiriac A., Perciuleac L., Zozina V. Maturity onset diabetes of the young: Diagnosis and treatment options. *Russian Open Medical Journal*. 2016;5(4):e0402. doi: 10.15275/rusomj.2016.0402.
11. Heuvel-Borsboom H., Valk H.W., Losekoot M., Westerink J. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2016;74(5):193–200. Available at: <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=1716>.
12. Voevoda M.I., Shakhshneyder E.V., Rymar O.D., Ovsyannikova A.K., Voropaeva O.D., Ivanoshchuk D.E. et al. *Molecular genetics and clinical findings of MODY diabetes*. Novosibirsk: Publishing House SB RAS; 2017. 164 p. (In Russ.) Available at: <https://www.sibran.ru/catalog/BIO/169543/>
13. Peterkova V.A., Kuraeva T.L., Prokofev S.A., Emelyanov A.O., Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G., Grishina D.P. Molecular genetics and clinical aspects of monogenic Diabetes Mellitus. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(1):81–86. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v67i1.115.
14. Brunerova L., Rahelić D., Cieriello A., Broz J. Use of oral antidiabetic drugs in the treatment of maturity-onset diabetes of the young: A mini review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(1):e2940. doi: 10.1002/dmrr.2940.
15. Raile K., Schober E., Konrad K., Thon A., Grulich-Henn J., Meissner T. et al. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY). *Diabet Med*. 2015;32(4):526–530. doi: 10.1111/dme.12662.
16. Laver T.W., Colclough K., Shepherd M., Patel K., Houghton J.A.L., Dusatkova P. et al. The common p.R114W HNF4A mutation causes a distinct clinical subtype of monogenic diabetes. *Diabetes*. 2016;65(10):3212–3217. doi: 10.2337/db16-0628.
17. Kusunoki E., Hidenori K., Kusano M., Teranishi R., Shibuya H., Okada T. Continuous Interstitial Subcutaneous Fluid Glucose (ISFG) Measurement during Pre- and Intraoperative Periods for Highly Invasive Surgery. *Masui*. 2016;65(3):281–287. (In Japanese) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27097509>.
18. Kusunoki E., Hidenori K., Kusano M., Teranishi R., Shibuya H., Okada T. Continuous Interstitial Subcutaneous Fluid Glucose (ISFG) Measurement during Pre- and Intraoperative Periods for Highly Invasive Surgery. *Masui*. 2016;65(3):281–287. (In Japanese) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27097509>.
19. Krivko A.A., Melnichenko G.A., Kuznetsov N.S., Troshina E.A., Dedov I.I. Modern technologies for diagnostics and treatment of insulinoma. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*. 2013;59(5):36–41. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201359536-41.
20. Gu W., Liu Y., Liu H., Yang G., Guo Q., Du J. et al. Characteristics of Glucose Metabolism Indexes and Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in Patients with Insulinoma. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:17. doi: 10.1186/s13098-017-0215-3.
21. Klimontov V.V., Myakina N.E. *Glycemia variability in diabetes mellitus*. Novosibirsk: PPC NSU; 2016. 251 p. (In Russ.)
22. Klimontov V.V., Myakina N.E. Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of glycaemic control and the risk of complications. *Sakharnyi diabet = Diabetes mellitus*. 2014;17(2):76–82. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2014276-82.
23. Klimontov V.V., Myakina N.E. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(2):119–124. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.023.

24. Tang L., Ye H., Hong Q., Wang L., Wang Q., Wang H. et al. Elevated CpG island methylation of GCK gene predicts the risk of type 2 diabetes in Chinese males. *Gene*. 2014;547(2):329–333. doi: 10.1016/j.gene.2014.06.062.
25. Negahdar M., Aukrust I., Molnes J., Solheim M.H., Johansson B.B., Sagen J.V. et al. GCK-MODY diabetes as a protein misfolding disease: the mutation R275C promotes protein misfolding, self-association and cellular degradation. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):55–65. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.020.
26. Thanabalasingham G., Kaur K., Talbot F., Colclough K., Mathews A., Taylor J. et al. Atypical phenotype associated with reported GCK exon 10 deletions: clinical judgement is needed alongside appropriate genetic investigations. *Diabet Med*. 2013;30(8):e233–e238. doi: 10.1111/dme.12210.
27. Steele A.M., Wensley K.J., Ellard S., Murphy R., Shepherd M., Colclough K. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: Observational case control studies. *Plos One*. 2013;8(6):e65326. doi: 10.1371/journal.pone.0065326.
28. Lachance C.-H. Practical Aspects of Monogenic Diabetes: A Clinical Point of View. *Can J Diabetes*. 2016;40(5):368–375. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.11.004.
29. Timsit J., Saint-Martin C., Dubois-Laforge D., Bellanné-Chantelot C. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can J Diabetes*. 2016;40(5):455–461. doi: 10.1016/j.jcjd.2015.12.005.
30. Pihoker C., Gilliam L., Ellard S., Dabelea D., Davis C., Dolan L.M. et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the search for diabetes in youth. *JCEM*. 2013;98(10):4055–4062. doi: 10.1210/jc.2013-1279.
31. Pearson E.R., Starkey B.J., Powell R.J., Gribble F., Clark P.M., Hattersley A.T. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362(9392):1275–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14571-0.
32. Østoft S.H., Bagger J.I., Hansen T., Pedersen O., Faber J., Holst J.J. et al. 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;37(7):1797–1805. doi: 10.2337/dc13-3007.
33. Lumb A.N., Gallen I.W. Treatment of HNF1-alpha MODY with the DPP-4 inhibitor sitagliptin(1). *Diabet Med*. 2009;26(2):189–190. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02645.x.
34. Katra B., Klupa T., Skupien J., Szopa M., Nowak N., Borowiec M. et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients – report of two cases. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(4):313–316. doi: 10.1089/dia.2009.0159.
35. Østoft S.H. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young – pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential. *Dan Med J*. 2015;62(9):B4860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26324089>.
36. Østoft S.H., Bagger J.I., Hansen T., Hartmann B., Pedersen O., Holst J.J. et al. Postprandial incretin and islet hormone responses and dipeptidyl-peptidase 4 enzymatic activity in patients with maturity onset diabetes of the young. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(2):205–215. doi: 10.1530/EJE-15-0070.
37. Stride A., Ellard S., Clark P., Shakespeare L., Slzmann M., Shepherd M. et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1751–1756. doi: 10.2337/diacare.28.7.1751.
38. Hohendorf J., Szopa M., Skupien J. A single dose of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, induces higher glycosuria in GCK- and HNF1A-MODY than in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017;57(2):272–279. doi: 10.1007/s12020-017-1341-2.
39. Tatli Z.U., Direk G., Hepokur M., Hatipoğlu N., Akin L., Kendirci M., Kurtoglu S. Continuous Glucose Monitoring Results of Our Cases with MODY Type 2 Diabetes. *ESPE Abstracts*. 2018;89:P3-P124. Available at: <http://abstracts.eurospe.org/hrp/0089/hrp0089p3-p124>.
40. Bacon S., Kythar M.P., Condron E.M., Vizzard N., Burke M., Byrne M.M. Prolonged Episodes of Hypoglycaemia in HNF4A-MODY Mutation Carriers with IGT. Evidence of Persistent Hyperinsulinism into Early Adulthood. *Acta Diabetologica*. 2016;53:965–972. doi: 10.1007/s00592-016-0890-9.

Информация об авторах:

Овсянникова Алла Константиновна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Боготкова, д. 175/1; e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Рябец Марина Владимировна, ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52; e-mail: marina_5.95@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., заведующая лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Боготкова, д. 175/1; e-mail: orymar23@gmail.com

Information about the authors:

Alla K. Ovsyannikova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Population and Prophylactic Research of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Marina V. Ryabets, Resident, State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52, Krasny prospect, Novosibirsk, 630091, Russia; e-mail: marina_5.95@mail.ru

Oksana D. Ryamar, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Population and Prophylactic Research of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”; 175/1, Boris Bogatkov St., Novosibirsk, 630089, Russia; e-mail: orymar23@gmail.com