

**А.А. НУРБЕКОВА, Ж.А. АБЫЛАЙУЛЫ, З.С. ЖАПАРХАНОВА, А.Т. АЛИПОВА,
Г.К. МОЛДАБЕК, С.С.БАХРЕТДИНОВ**
Казахский Национальный Медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
кафедра эндокринологии

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА MODY ДИАБЕТ
(обзор литературы)

Обзорная статья отражает современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику и лечение MODY диабета. Благодаря успехам молекулярной генетики были идентифицированы гены, связанные со многими клиническими подгруппами диабета. Использование молекулярно-генетических тестов дает возможность точно поставить диагноз и, следовательно, назначить пациенту патогенетическую терапию.

Ключевые слова: MODY диабет, синдром Вольфрама, неонатальный диабет, синдром Роджера.

Сахарный диабет (СД) - хроническое гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным дефицитом инсулина (1 тип) или относительным дефицитом инсулина (2 тип), который вначале вызывает нарушение углеводного обмена, а затем всех видов обмена веществ, что в конечном итоге приводит к поражению всех функциональных систем организма [1].

До последнего времени в детском возрасте все случаи манифестации диабета с жаждой, полиурией, полидипсией, потерей в весе, гипергликемией, относили к аутоиммунному СД 1 типа, сопровождающемуся абсолютной инсулиновой недостаточностью и потребностью в инсулинотерапии [2].

В последнее десятилетие стало очевидно, что не все случаи диабета, развившегося в детском и подростковом возрасте, являются диабетом 1 типа. Все чаще у детей и подростков удается идентифицировать СД 2 типа, MODY тип, а также более редкие синдромальные формы диабета. Истинная распространенность «диабета не 1 типа» в детском и подростковом возрасте неизвестна, предполагается, что она может достигать приблизительно 5% среди всех детей с СД.

S. S. Fajans и J. W. Conn [3], обсуждая вопросы эволюции диабета от его начальных стадий – предиабета - до субклинического, латентного и клинически выраженного диабета, первыми обратили внимание на особенности течения некоторых форм СД 2 типа, развитие которых приходится на детский возраст. Однако идентификация этой формы диабета с указанием аутосомно-доминантной формы его наследования принадлежит R. Tattersal [4], описавшему семью, в которой мать (48 лет) болела сахарным диабетом с 12-летнего возраста, а у двух ее дочерей диабет проявился в возрасте 5 и 7 лет. Ни мать, ни дочери не получали инсулинотерапию. Кроме того, около 50% членов этой семьи также болели СД 2 типа. R. Tattersall и S. Fajans (1975) предложили для заболевания с таким течением термин "сахарный диабет взрослого типа у молодежи" (Maturity onset diabetes of the young — MODY). Компенсации диабета этого типа удавалось добиться с помощью диеты или пероральной терапии препаратами сульфонилмочевины. Наблюдение за больными на протяжении более 20 лет показывало, что течение диабета остается стабильным, инсулинотерапия, как правило, не требуется

Диабет типа MODY наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и характеризуется нарушением, но не отсутствием секреции инсулина при нормальной чувствительности к нему периферических тканей. Этот диагноз должен быть заподозрен у не страдающих ожирением пациентов с СД, развившимся до 25-летнего возраста, при наличии диабета в родословной данной семьи в двух или трех поколениях [5].

Первый ген MODY (мутация гена глюкокиназы) был идентифицирован в 1992 г. К настоящему времени известно 11 генов, мутации в которых приводят к развитию MODY (табл. 1). Факторы транскрипции – это белки, которые связываются с промоторными регионами в генах и активизируют транскрипцию в транспортной РНК. Они иницируют продукцию белков, которые являются важными в развитии поджелудочной железы и секреции инсулина.

В Великобритании, Норвегии, Германии, а также в некоторых азиатских странах наиболее часто встречается мутация HNF-1 α (MODY-3), составляя более 69% всех случаев MODY. Мутации в гене глюкокиназы (MODY-2) имеют наибольшую распространенность в Италии и Франции, достигая 14% [6,7,8]. На долю остальных известных генов приходится менее 10%. У 11% пациентов с MODY мутации не идентифицированы и отнесены к MODY-X.

Таблица 1 - Типы MODY диабета

Тип MODY	Название гена	Символ гена	Функция гена	Примечания
MODY1	Hepatocyte nuclear factor-4 α	HNF4A	Фактор транскрипции	Макросомия и гипогликемия у новорожденных
MODY2	Glucokinase	GCK	Фермент гликолиза	
MODY3	Hepatocyte nuclear factor-1 α	HNF1A	Фактор транскрипции	

MODY4	insulin promoter factor 1/ Pancreas-duodenum homeobox protein 1	IPF1/PDX1	Фактор транскрипции	
MODY5	Hepatocyte nuclear factor-1 β	HNF1B	Фактор транскрипции	Кисты в почках и диабет
MODY6	Neurogenic differentiation 1	NEUROD1	Фактор транскрипции	
MODY7	Kruppel-like factor 11	KLF11	Фактор транскрипции	
MODY8	Carboxyl-ester hydrolyase/Bile salt-stimulated lipase	CEL	Липаза	MODY с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы
MODY9	Paired box gene 4	PAX4	Фактор транскрипции	
MODY10	Insulin	INS	Инсулин	
MODY11	Tyrosine kinase, B-lymphocyte specific	BLK	Фактор транскрипции	

Для MODY 3 типа характерно относительно позднее начало, но затем – быстропрогрессирующее развитие заболевания от нарушенной толерантности к глюкозе до явного диабета. До 10-летнего возраста большинство носителей мутаций имеют нормогликемию натощак. В отличие от MODY 2, гипергликемия у больных MODY 3 обычно развивается к завершению полового созревания. У детей более старшего возраста показатели гликемии незначительно превышают верхнюю границу нормы. Однако в ходе пероральной пробы на толерантность к глюкозе (ППТГ) у них выявляется тип кривой, характерный для диабета 2 типа [9]. Характерны «мягкое» начало заболевания без склонности к кетоацидозу, возможность нормогликемии натощак с высоким (> 5 ммоль/л) приростом гликемии в ответ на углеводную нагрузку в ППТГ, сниженным почечным порогом, в связи с чем может определяться глюкозурия при нормогликемии, продолжительным (> 3 лет) периодом «медового месяца».

По сравнению с MODY 2, при варианте MODY 3 наблюдается более тяжелое течение, часто развиваются осложнения диабета, особенно, ретинопатия. Развитие ретинопатии у больных MODY 3 зависит от качества контроля гликемии и, в меньшей степени, от длительности диабета. Ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия для MODY 3 не характерны. Пенетрантность MODY 3 выше, чем MODY 1.

Дети с HNF-1 α мутациями могут достичь компенсации СД при назначении диеты и препаратов сульфонилмочевины, реакция на которые в 4 раза выше, чем у лиц с СД 2 типа [10, 17]. Некоторым из этих пациентов в конечном счете потребуются лечение инсулином, поскольку секреторная недостаточность β -клеток прогрессирует. Причины этого прогрессирующего ухудшения функции β -клеток еще не поняты.

СД вследствие мутации гена глюкокиназы (MODY 2) сложен для диагностики из-за скудности проявлений. Характерными являются длительная «мягкая» гликемия натощак (5–8,5 ммоль/л), высоконормальный или пограничный уровень HbA_{1c} (не более 7,5%), невысокий прирост гликемии (< 3,5 ммоль/л) через 2 часа после нагрузки глюкозой, случаи гипергликемии натощак или нетяжелого СД среди родственников. Установлен низкий риск сосудистых осложнений СД. Ответ на фармакотерапию (оральные сахароснижающие препараты, инсулин) низкий, в большинстве случаев в детском возрасте пациенты не нуждаются в медикаментозной терапии [11].

Глюкокиназа относится к ферментам семейства гексокиназ. Она катализирует процесс фосфорилирования глюкозо-6-фосфата, то есть первую реакцию метаболизма глюкозы, приводящую к образованию АТФ через процессы гликолиза. У человека ген глюкокиназы расположен на коротком плече 7-й хромосомы и имеет сложную структуру, включающую 12 экзонов. Большинство описанных мутаций расположено в 7-м и 8-м экзонах. Глюкокиназа экспрессируется в β -клетках, гепатоцитах и в определенных зонах костей. В отличие от других гексокиназ, глюкокиназа имеет низкое сродство к глюкозе и не ингибируется ее продуктом – глюкозо-6-фосфатом. Благодаря этим уникальным свойствам, скорость фосфорилирования глюкозы в β -клетках и гепатоцитах пропорциональна концентрации глюкозы. Снижение активности мутантной глюкокиназы приводит к уменьшению притока глюкозы в β -клетки и повышению порога концентрации глюкозы, стимулирующей секрецию инсулина. Сравнение скорости секреции инсулина при различных концентрациях глюкозы показало, что снижение секреции инсулина при дефекте глюкокиназы может достигать 60%. Секреторный ответ инсулина на аргинин у больных MODY обычно сохранен. Это подтверждает, что в патогенезе MODY 2 участвуют механизмы, связанные с нарушением чувствительности к глюкозе. У больных с мутациями глюкокиназы нарушены также процессы накопления гликогена в печени и увеличена скорость глюконеогенеза.

Таким образом, в патогенезе гипергликемии у больных MODY 2 важную роль, помимо нарушений функции β -клеток, играют нарушения метаболизма глюкозы в печени.

Несмотря на то, что при MODY 2 нарушена функция β -клеток и гепатоцитов, гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы, обычно умеренная. Тем не менее, нарушения углеводного обмена у носителей мутаций могут быть выявлены уже в первые годы жизни (наиболее ранний возраст постановки клинического диагноза – 1 год) и практически у всех – к завершению полового развития. Развитие кетоацидоза не характерно для больных MODY 2. Выраженность гипергликемии натощак прогрессирует очень медленно и обычно достигает уровня 6,7 ммоль/л и выше в среднем возрасте. Дебют этой формы СД у женщин наступает несколько раньше, чему мужчин, и обычно отмечается во время беременности. Как правило, только у пожилых лиц гипергликемия сопровождается клиническими симптомами диабета. Явный СД развивается приблизительно у 50% лиц, имеющих дефекты глюкокиназы. Интересно, что для новорожденных, имеющих данную мутацию, не характерно развитие макросомии.

MODY 1 (мутация HNF-4 α) характеризуется выраженной вариабельностью клинических проявлений - от асимптоматических транзиторных нарушений до быстро прогрессирующих клинических форм с возможным развитием кетоза, нередко на фоне ожирения [12]. Фактор HNF-4 α относится к надсемейству стероидных/тиреоидных рецепторов и является регулятором экспрессии ядерного фактора-1 α гепатоцитов HNF-1 α . Предполагают, что ядерный фактор-4 α гепатоцитов оказывает опосредованное влияние на функцию β -клеток, изменяя экспрессию ядерного фактора-1 α гепатоцитов. HNF-4 α гепатоцитов как и HNF-1 α экспрессируется в печени, почках, кишечнике и островках поджелудочной железы. Вследствие этого MODY 1 по клиническим характеристикам подобен MODY 3, но без нарушения почечного порога.

Пациенты с HNF-1 β мутациями (MODY 5) имеют сопутствующий поликистоз почек, который может проявляться клинически от небольших почечных нарушений до тяжелой урогенитальной патологии [13], что делает эту форму заболевания наиболее тяжелой. Ядерный фактор-1 β гепатоцитов, регулирует транскрипционную активность гена инсулина и функционирует как гомодимер и гетеродимер. Ядерный фактор-1 β гепатоцитов экспрессируется в поджелудочной железе и почках. Заболевание почек нередко предшествует развитию диабета. Среди родственников пациентов часто регистрируется почечная патология с возможным развитием почечной недостаточности. Другие экстрапанкреатические проявления включают маточные и половые аномалии, патологические печеночные тесты, подагру, повышенное выделение солей мочевой кислоты, желудочно-кишечные нарушения типа пилоростеноза [13]. Диабет редко возникает до 10-летнего возраста. Механизм развития диабета – комбинация печеночной инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток. Ухудшение функции β -клеток прогрессирует быстрее, чем при диабете, вызванном HNF-1 α мутациями, может встречаться диабетический кетоацидоз, и пациенты нечувствительны к сульфонилмочевинным препаратам. Многие пациенты в конечном счете нуждаются в лечении инсулином.

MODY 4 (мутация IPF-1) – наименее изученная форма вследствие ее редкости, манифестирует обычно в более позднем возрасте – от 17 до 60 лет и старше [14, 15]. Ген IPF-1 также является фактором транскрипции, контролирующим развитие поджелудочной железы и экспрессию ключевых генов, контролирующих работу β -клеток, включая ген инсулина. Генетический дефект приводит к нарушению развития β -клеток и экспрессии переносчиков глюкозы (GLUT 2) и/или глюкокиназы. Возможно развитие микро- и макроваскулярных сосудистых осложнений. При гомозиготных мутациях IPF-1 наблюдается врожденная форма диабета с агенезией поджелудочной железы и резко выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции.

У части больных MODY в первые годы и даже десятилетия заболевания углеводный обмен удается компенсировать соблюдением диеты и/или назначением сахароснижающих таблетированных препаратов (обычно производных сульфонилмочевины). В период полового созревания сахароснижающие или антигипергликемические препараты назначают многим больным. С течением времени у части пациентов появляется потребность в инсулине. Инсулинотерапия у больных MODY 2, за исключением периода беременности, обычно не проводится [16].

У больных MODY 3 развитие гипергликемии отсрочено по сравнению с больными MODY 2. Однако у больных MODY 3 наблюдается быстро прогрессирующее ухудшение углеводного обмена, требующее назначения пероральных сахароснижающих препаратов и инсулина. Приблизительно у 1/3 больных MODY 3 в течение 3-25 лет развивается инсулинопотребность.

Клиническое течение MODY 1 имеет сходные черты с MODY 3. Около 30-35% больных MODY 1 нечувствительны к максимальным дозам производных сульфонилмочевины. Следует отметить, что некоторым больным MODY сразу после постановки диагноза приходится на несколько дней или недель назначать инсулин. В таких случаях непродолжительное введение инсулина снимает глюкозотоксичность и, как правило, улучшает секрецию инсулина.

Как указывалось выше, помимо MODY-диабета к моногенным формам диабета относят неонатальный сахарный диабет (НСД). Это редко встречающееся, гетерогенное по своей природе заболевание, проявляющееся в первые 6 месяцев жизни. У пациентов с НСД и дебютом в первом полугодии жизни крайне редко выявляются специфические аутоантитела и, напротив, часто определяется протективный для СД 1 типа HLA-генотип, что свидетельствует о частоте именно НСД в данной возрастной группе. НСД может существовать самостоятельно или быть частью таких синдромов как синдром Дауна, Клайнфельтера, Тернера, Вольфрама, Лоуренса–Муна–Барде–Бидля, Прадера–Вилли, атаксии Фридрейха, хорей Гентингтона, порфирии и др [17].

В настоящее время выделяют две формы заболевания – транзиторный диабет новорожденных (ТНСД) и перманентный сахарный диабет (ПНСД). При дифференциальном диагнозе транзиторного и перманентного диабета возникают большие трудности. В обоих случаях имеет место недостаточность секреции инсулина фетальной поджелудочной железой.

На долю ТНСД приходится около 45% случаев НСД. Обычно у новорожденных наблюдается внутриутробное замедление физического развития, связанное с тем, что имеется недостаточное выделение инсулина и дефекты в формировании поджелудочной железы плода. Гипергликемия, глюкозурия и в некоторых случаях обезвоживание появляются после рождения. Иногда отмечается обменный ацидоз и очень редко кетонурия и кетонемия. Степень гипергликемии различна и может достигать уровня 70-100 ммоль/л. Коматозные состояния для новорожденных не характерны. Этот феномен объясняют особенностью обменных процессов новорожденных, а также антикетогенным эффектом чрезмерной гипергликемии и тяжелой дегидратации. Инсулинотерапия требуется всем больным на протяжении не менее чем 8-12

недель. После введения инсулина состояние ребенка быстро улучшается, купируется обезвоживание, снижается гликемия, увеличивается масса тела. Потребность в инсулине обычно минимальная 1-2 ед/кг/сутки инсулина промежуточного действия в двух инъекциях. Снижение дозы возможно при наличии очевидных гипогликемий, затем следует спонтанное выздоровление. Следует отметить, что до начала инсулинотерапии уровень инсулина в плазме не отличается от нормы, но его реакция на введение глюкозы отсутствует или очень низкая. После спонтанного выздоровления реакция инсулина на раздражители оживляется и нормализуется. У некоторых детей возможно наличие врожденных аномалий развития, таких как пупочная грыжа, макроглоссия.

Последующий рост, развитие и пубертат у детей нормальные. Возврат заболевания наблюдается чаще в подростковом возрасте или взрослом состоянии (7-20 лет).

ПНСД никогда не проходит стадии инсулинонезависимости. Больные нуждаются в инсулинотерапии всю жизнь. Различить эти две формы заболевания в период манифестации сложно, поскольку никаких клинических особенностей, которые могли бы предсказывать, будет ли больной в конечном счете иметь перманентную или транзиторную форму, нет. Одной из причин перманентного диабета является гипоплазия поджелудочной железы. У некоторых младенцев перманентный диабет сочетается с экзокринной недостаточностью. Описано врожденное отсутствие островков с нормальной экзокринной панкреатической тканью. Подобно детям с транзиторным диабетом новорожденные с перманентным диабетом могут иметь небольшой гестационный возраст. Темпы роста ускоряются после начала инсулинотерапии, что подтверждает роль инсулина в регуляции фетального роста. В отличие от новорожденных с транзиторным диабетом, секреция инсулина поджелудочной железой никогда не восстанавливается, и больные остаются инсулинзависимыми до конца жизни.

Выделяют следующие генетические варианты НСД у детей.

1. Нарушение импринтинга ZAC/NIAMI генов на локусе 6q24. Является наиболее частой причиной ТНСД, в дебюте и при рецидиве проводится терапия инсулином. Сопутствующие симптомы минимальны, в 23% — макроглоссия.

2. Активирующая мутация генов, контролирующая закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов (Kir 6.2). Клинически — в 90% ПНСД, в 10% — ТНСД. В 90% случаев мутация спонтанная, наследственность не отягощена. У большинства пациентов имеет место изолированная клиника СД; у 20% сочетается с задержкой нервно-психического развития, эпилепсией (DEND-синдром). В дебюте у трети пациентов кетоацидоз, может не обнаруживаться С-пептид и показана терапия инсулином [17].

3. Мутация SUR1. Встречается редко, у 78% — ТНСД, у остальных — ПНСД. Сочетается с задержкой нервно-психического развития [22].

4. Синдром Wolcott-Rallison (мутация EIF2AK3). Редкий синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, по данным некоторых авторов, в мировой литературе описано всего 17 случаев [15]. Характеризуется сочетанием СД с эпиפיзарной костной дисплазией (90%), остеопенией (50%), острой печеночной недостаточностью (75%), задержкой развития (80%), гипотиреозом (25%). Также имеют место симптомы нарушения экзокринной функции поджелудочной железы. Возраст дебюта — чаще первое полугодие, но может быть позже.

5. Другие причины НСД очень редки, связаны с мутациями INS, GCK, FOXP3 (X-сцепленный, болеют только мальчики), IPF1, HNF-1b, PTF1A. Последние 4 варианта сочетаются с аплазией или атрофией поджелудочной железы. Поэтому перед молекулярно-генетическим обследованием следует визуализировать поджелудочную железу и оценить экзокринную функцию. Все пациенты нуждаются в заместительной терапии инсулином и, по показаниям, заместительной ферментотерапии [16, 17].

MODY диабет может встречаться не только изолированно, но и в составе генетических синдромов. Последние следует заподозрить на основании характерных синдромальных проявлений. Мы остановимся на некоторых из них. Синдром Вольфрама или DIDMOAD синдром (Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Причиной является мутация в гене WFS1, определяемая у 90% пациентов с клиническими проявлениями данного синдрома. Полный фенотип, встречающийся у 75% пациентов, включает, кроме СД, несахарный диабет, атрофию зрительных нервов, прогрессирующую до 16 лет, двустороннюю сенсорную глухоту и другие, более вариабельные неврологические симптомы. Отдельные симптомы могут встречаться среди других членов семьи. Средний возраст манифеста 6 лет. Пациенты требуют лечения инсулином с момента установления диагноза [17].

Синдром Роджера или тиаминчувствительная мегалобластная анемия также наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Причина — мутация в гене SLC19A [18]. Характеризуется нетяжелой мегалобластной анемией, отвечающей на терапию тиаминем, ассоциированной с СД и сенсорной глухотой. В дебюте терапия тиаминем улучшает течение СД, но впоследствии больные нуждаются в терапии инсулином.

Митохондриальный СД является одним из мультисистемных проявлений митохондриальной болезни, в основе которой лежит мутация генов, кодирующих нуклеотидную последовательность митохондриальной т-РНК. Классическим примером может служить MELAS-синдром, включающий, кроме СД, системную миопатию, энцефалопатию, лактат-ацидоз, инсульт. Митохондриальный диабет обычно ассоциирован с сенсорной глухотой и низкорослостью [14]. Характеризуется прогрессирующим неаутоиммунным нарушением функции β -клеток поджелудочной железы с быстро развивающейся потребностью в инсулине, который и применяется для терапии данного варианта диабета.

Таким образом, ключом к диагнозу моногенных форм СД являются анамнез и обследование. Чрезвычайно важно выяснить наличие у матери диабета в сочетании с глухотой или эпилепсией (митохондриальный диабет). Кроме того, важно выявить аутосомно-доминантное наследование в семье в 2-3 поколениях (MODY).

В диагностике используются иммунологические исследования — определение аутоантител к глютаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, островковым клеткам и инсулину для исключения СД 1 типа, аудиограмма и офтальмологические исследования, определение базального и в процессе нагрузки глюкозой или углеводистым завтраком уровня инсулина и С-пептида, для выявления сниженной секреции инсулина или гиперинсулинемии.

Важно исследование углеводного обмена в условиях ППТГ родителей, поскольку нередко у них имеются ранее не диагностированные нарушения углеводного обмена. Благодаря успехам молекулярной генетики были идентифицированы

гены, связанные со многими клиническими подгруппами диабета. Использование молекулярно-генетических тестов дает возможность точно поставить диагноз и, следовательно, назначить пациенту патогенетическую терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 И.И.Дедов, М.В.Шестакова. Сахарный диабет. Руководства для врачей //М. – 2003.
- 2 Barret T.G., Ehtisham S. The emergence of type 2 diabetes in childhood// Ann. Clin. Biochem. – 2004. – Vol.41.-P.10-16.
- 3 Fajans S.S., Conn J.W. The use of tolbutamide in the treatment of young people with mild diabetes mellitus - a progress report. Diabetes 1962;11:123-126
- 4 Tattersall R.B., Mansell P.I. Maturity onset type diabetes of the young (MODY): one condition or many. Diabet Med 1991;8:402-410
- 6 Barret T.G. Differential diagnosis of type 1 diabetes: which genetic syndromes need to be considered // Pediatric Diabetes. 2007. № 8. P. 15-23.
- 8 Njolstad P.R., Molven A, Sovik O. Insulin resistance in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: relation to obesity / In «Diabetes in childhood and Adolescence» Ed. Chiarelli F., Dahl-Jogensen K., Kiess W. Karger. – 2005. – P. 86-93.
- 9 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;24: 44-53
- 11 Shih D.Q., Dansky H.M., Fleisher M., Assmann G., Fajans S.S., Stoffel M. Genotype/phenotype relationships in HNF-4a/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. Diabetes 2000;49:832-837
- 12 Owen K.R., Thanabalasingham G., James T.J. et al. 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;33:1919-1924
- 13 Fajans S.S., Bell G.I. Phenotypic heterogeneity between different mutations of MODY subtypes and within MODY pedigrees. Diabetologia 2006;49:1106-1108
- 14 Cuesta-Muñoz A.L., Tuomi T., Cobo-Vuilleumier N., et al. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK/MODY). Diabetes Care 2010;33:290-292
- 15 The Diabetes Prevention Trials- Type 1 Study Group. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 Diabetes// Diabetes Care.-2005.-№28.-P. 1068-1076.
- 16 Herman W.H., Oral E.A. Insufficient sensitivity of hemoglobin A(1C) determination in diagnosis or screening of early diabetic states. Metabolism. 2011;60:86-91
- 17 Hattersley A., Bruining J., Shield J., Njolstad P., Donaghue K.C. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr. Diabetes. 2009;10(Suppl. 12):33-42
- 18 Ellard S., Bellanné-Chantelot C., Hattersley A.T.; European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. Diabetologia 2008;51:546-553
- 19 Faramarz Ismail-Beigi. Glycemic Management of Type 2 Diabetes Mellitus. NEJM. 366;14, 2012, P.1319- 1327
- 20 Anna L. Gloyn, D.Phil., Ewan R. Pearson M.R. et al. Activating Mutations in the Gene Encoding the ATP-Sensitive Potassium-Channel Subunit Kir6.2 and Permanent Neonatal Diabetes. NEJM. 350;18, P.1828-1849
- 21 Labay V., Raz T., Baron D. et. al. Mutations in SLC 19A cause thiamine responsive megaloblastic anemia associated with diabetes mellitus and deafness // Nat.Genet. - 1999. - №22. - P. 300-304.

**А.А. НУРБЕКОВА, Ж.А. АБЫЛАЙУЛЫ, З.С. ЖАПАРХАНОВА, А.Т. АЛИПОВА,
Г.К. МОЛДАБЕК, С.С. БАХРЕТДИНОВ**
MODY ДИАБЕТ ТУРАЛЫ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАСТАР

Түйін: Мақала MODY диабеттің этиологиясы, патогенезі, диагностикасы мен емі жөніндегі заманауи көзқарастарға арналған. Молекулалық генетиканың қолжетімділігінің арқасында диабеттің көптеген клиникалық түрлерімен байланысты жаңа гендер анықталуда. Молекулалық-генетикалық тесттерді қолдану диагнозды нақтылап, дұрыс патогенетикалық ем тағайындауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: MODY диабет, Вольфрам синдромы, неонатальды диабет, Роджер синдромы.

A.A. NURBEKOVA, ZH.A. ABILAIULI, Z.S. ZHAPARKHANOVA, A.T. ALIPOVA, G.K. MOLDABEK, S.S. BAKHRETDINOV
CURRENT VIEWS ON DIABETES MODY

Resume: Review article reflects the current view on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of diabetes MODY. Through the success in molecular genetics were identified genes associated with many clinical subgroups of diabetes. Using of molecular-genetically tests allows accurate diagnosing and, therefore to give to patients pathogenetic therapy.

Keywords: diabetes MODY, syndrome Wolfram, neonatal diabetes, syndrome Roger.