

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ТИПОВ MODY ДИАБЕТА ПО ДАННЫМ ФЕДЕРАЛЬНОГО РЕГИСТРА САХАРНОГО ДИАБЕТА



© Н.В. Русыева*, И.В. Кононенко, О.К. Викулова, М.А. Исаков, М.В. Шестакова, Н.Г. Мокрышева

ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Молекулярно-генетические исследования (МГИ) становятся более доступными, что улучшило диагностику моногенных форм сахарного диабета (СД). Среди них наиболее распространен диабет «зрелого типа» у молодых — MODY. Большинство исследований MODY проводились среди детей и посвящены клиническим проявлениям и генетическим особенностям MODY. Однако диагностика MODY возможна в возрасте >18 лет. Федеральный регистр сахарного диабета (ФРСД) — уникальная база данных, содержащая информацию о пациентах с MODY, что позволит оценить ведение таких больных в реальной клинической практике.

ЦЕЛЬ. Проанализировать клинические особенности дебюта СД, состояния углеводного обмена, осложнения и сахароснижающую терапию (СТ) у пациентов с основными типами MODY на основании данных ФРСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одномоментное сравнительное исследование с ретроспективным анализом данных. Включены все пациенты, у которых по состоянию на 01.06.2023 г. указан тип СД: «Генетические дефекты функции β -клеток (MODY1), (MODY2), (MODY3), (прочие MODY)». Указанный конкретный тип MODY рассматривался как результат проведенного МГИ. Непосредственные результаты МГИ в ФРСД не фиксируются.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включено 640 пациентов. Среди пациентов с указанными типами MODY 69,4% имели диагноз MODY2 ($n=331$), 18,2% ($n=87$) — MODY1, 12,4% ($n=59$) — MODY3. У 163 человек тип MODY не указан. MODY диагностировался в возрасте до 18 лет у 71,4% пациентов. Медиана возраста диагностики СД составила для MODY1 — 19 [13; 36], MODY2 — 10 [5; 15], MODY3 — 14 [11; 21] лет. Длительность наблюдения — 6 [3; 9] лет.

Только 61% пациентов с MODY2 получали монотерапию диетой, остальные — различную СТ. Препараты сульфонилмочевины получали 45,8% пациентов с MODY3 и 14,1% с MODY1. Инсулинотерапия чаще назначалась при MODY1 и 3 (35,9 и 31,2%). Целевой уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) отмечался у 82% пациентов с MODY2 и 50,7% и 52,9% — с MODY1 и 3.

Диабетические осложнения наблюдались у 6,04% пациентов с MODY2, 23,0% — с MODY1 и 22,0% — с MODY3. Диабетическая ретинопатия — у 5,75, 1,21 и 3,39% пациентов с MODY1, MODY2, MODY3 соответственно; диабетическая нефропатия — у 10,3, 2,11, 11,9%; диабетическая полинейропатия — у 14,9, 4,53, 15,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Данные ФРСД позволили проанализировать распространенность, особенности течения основных типов MODY, характер и эффективность СТ в реальной клинической практике. Отражено отсутствие единых подходов в лечении MODY, часто необоснованное назначение инсулинотерапии, что наряду с ожидаемым увеличением количества пациентов с MODY указывает на необходимость разработки клинических рекомендаций по ведению данных пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабет зрелого типа у молодых; MODY; диагностика; Федеральный регистр сахарного диабета.

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG, ACCORDING TO THE RUSSIAN DIABETES REGISTRY

© Nadezhda V. Rusyaeva*, Irina V. Kononenko, Olga K. Vikulova, Mikhail A. Isakov, Marina V. Shestakova, Natalya G. Mokrysheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Molecular genetic testing (MGT) is increasingly accessible, improving diagnosis of monogenic diabetes (DM), particularly maturity-onset diabetes of the young (MODY). While most MODY research focuses on pediatric populations, diagnosis is possible after age 18. The Federal Diabetes Registry (FDR) offers unique insights into real-world management of MODY patients.

AIM: To analyze the clinical features of DM onset, carbohydrate metabolism, complications, and hypoglycemic therapy (HT) in patients with the main types of MODY based on the FDR data.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional analysis of the FDR was conducted. All patients with registered MODY diagnoses (MODY-1, MODY-2, MODY-3, or other) as of June 1, 2023, were included. The specified MODY type was considered indicative of prior MGT. Direct MGT results are not recorded in the FDR.

RESULTS: The study included 640 patients. MODY2 was the most prevalent type (69.4%), followed by MODY1 (18.2%) and MODY3 (12.4%). The median age of DM diagnosis was 19 years for MODY1, 10 years for MODY2, and 14 years for MODY3. The majority of patients (71.4%) were diagnosed with MODY before the age of 18 years.

While 61% of MODY2 patients received monotherapy with diet, others received various ADT. Sulfonylureas were commonly prescribed for MODY3 patients (45.8%), and for a smaller portion of MODY1 patients (14.1%). Insulin therapy was more

frequent in MODY1 and 3 (35.9% and 31.2%, respectively). The target glycosylated hemoglobin level was achieved in 82% of MODY2 patients and in 50.7% and 52.9% of MODY1 and 3 patients, respectively.

Diabetic complications were observed in 6.04% of MODY2 patients, 23.0% of MODY1 patients, and 22.0% of MODY3 patients. Specific complications included diabetic retinopathy (5.75%, 1.21%, and 3.39% in MODY1, MODY2, and MODY3, respectively), diabetic nephropathy (10.3%, 2.11%, and 11.9%), and diabetic polyneuropathy (14.9%, 4.53%, and 15.3%).

CONCLUSION: The FDR analysis revealed real-world practice patterns in MODY management, highlighting a lack of standardized treatment approaches and potentially unnecessary insulin use. These findings, coupled with an expected rise in MODY diagnoses, underscore the need for clinical guidelines for this population.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; maturity-onset diabetes of the young; MODY; diagnosis; Federal Diabetes Registry.*

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет (СД) «зрелого» типа у молодых или MODY (Maturity onset diabetes of the young) — это гетерогенная группа нарушений углеводного обмена, обусловленная гетерозиготными мутациями различных генов, ассоциированных с секрецией и/или действием инсулина, закладкой и развитием поджелудочной железы. Пациенты с MODY составляют как минимум 1–6,5% случаев СД у молодых людей [1–3].

Вслед за развитием технологий молекулярно-генетических исследований (МГИ) в последние два десятилетия значительно возросло количество исследований, посвященных изучению MODY. Термин MODY был впервые использован в 1964 г., однако на тот момент были описаны лишь типичные признаки этого заболевания: молодой возраст дебюта, чувствительность к препаратам сульфонилмочевины (ПСМ), аутосомно-доминантный тип наследования [4]. Лишь в 1992 г. Hattersley и соавт. была обнаружена связь MODY с мутацией гена глюкокиназы (*GCK*) [5], затем была открыта связь «инсулинонезависимого» СД с мутациями генов транскрипционных факторов — ядерных факторов гепатоцитов 1а и 4а (*HNF1a*, *HNF4a*) и других генов. Последним был открыт *APPL1*-MODY (MODY14) [6].

МГИ являются верифицирующим методом диагностики MODY, однако знание клинических особенностей заболевания необходимо для своевременного проведения данных исследований. Часто клиническая картина MODY расценивается как СД 1 типа (СД1) или СД 2 типа (СД2), что приводит к ошибкам в выборе сахароснижающей терапии (СТ).

Большая часть отечественных исследований посвящена изучению MODY у детей. Первое описание MODY в России принадлежит Институту детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: были описаны 13 пациентов с подтвержденным диагнозом MODY2 [7]. Позже были описаны случаи MODY6 (2016 г.) [8], MODY9 (2017 г.) [9], MODY10 (2022 г.) [10].

Так, в исследовании Кураевой Т.Л. и соавт. (2015 г.) [11] с целью дифференциальной диагностики типа СД МГИ было проведено обследование 169 детей с нарушениями углеводного обмена. Выявлено 62 пациента с MODY2 (36,7%) и 18 пациентов (10,7%) с MODY3 (соотношение равно 3,4:1).

В исследовании Сечко Е.А. и соавт. при обследовании 121 ребенка у 18 был диагностирован MODY [12], наглядно показан наследственный характер заболевания — нарушения углеводного обмена у одного из родителей выявлены в 94,5% случаев.

Особый интерес представляет исследование Зубковой Н.А., которое включало 312 пациентов в возрасте от 3 мес до 25 лет и 93 родственников без аутоантител к антигенам бета-клеток и с сохранной секрецией инсу-

лина. У 178 (57,1%) пробандов выявлены мутации в генах-кандидатах MODY (в генах *GCK* — 41,4%, *HNF1A* — 6,1%, *HNF4A* — 2,9%) [13].

Манифестация MODY, как правило, наблюдается в детском и подростковом возрасте, что требует проведения дифференциальной диагностики с СД1. Многолетний опыт диагностики и лечения MODY у детей накоплен благодаря реализации программы «Альфа-Эндо» [14]. Отсутствие симптомов острой декомпенсации углеводного обмена,отягощенный семейный анамнез, отсутствие антител к антигенам бета-клетки позволяет предположить у ребенка MODY и направить на МГИ. Кроме того, некоторые мутации генов *ABCC8*, *KCNJ11*, *HNF4A*, а по некоторым данным и *HNF1A* характеризуются неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией [15, 16] и в дальнейшем могут приводить к развитию MODY.

Полномасштабных исследований MODY у взрослых пациентов не так много. В 2017 г. Овсянниковой А.К. и соавт. проведено исследование 20 пациентов с клиническим диагнозом MODY, среди них выявлено 11 случаев MODY2, 2 случая MODY3, 1 случай MODY8 и 2 случая MODY12 [17]. В исследовании тех же авторов у 85 пациентов с фенотипом MODY2 диагноз был верифицирован с помощью МГИ лишь у 25 (29,4%) [18].

Хотя мутация, приводящая к нарушению углеводного обмена, наблюдается с рождения, диагностика СД (или преддиабета) происходит значительно позднее, иногда даже после 18 лет. Настороженность взрослых эндокринологов в отношении MODY гораздо ниже. Часто у взрослых родителей МГИ проводятся уже после подтверждения диагноза у ребенка. Переход ребенка из под наблюдения детского эндокринолога во взрослую поликлинику в реальной клинической практике вызывает множество вопросов. Особого внимания заслуживают исследования, посвященные впервые диагностированным случаям MODY во время беременности [19, 20].

Федеральный регистр сахарного диабета (ФРСД) представляет собой уникальную базу данных о пациентах с СД, которые состоят на диспансерном учете в 87 регионах России, и содержит сведения, важные для оценки эпидемиологии, мониторингования лечения и развития осложнений СД. Численность пациентов с СД в ФРСД на 01.01.2023 г. составляет 4 962 762 человека (3,31% населения РФ). Из них 5,6% — это пациенты с СД1, 92,3% — пациенты с СД2, 2,1% — с другими типами СД [21]. Пациенты с MODY относятся к последней группе пациентов. Для их классификации в ФРСД имеется 4 рубрики: «MODY1», «MODY2», «MODY3», «прочие MODY». ФРСД позволяет не только провести одномоментный анализ пациентов с СД типа MODY, но и проследить динамику течения заболевания, оценить эффективность проводимой терапии и характер осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ клинических особенностей дебюта СД, состояния углеводного обмена, распространенности осложнений и структуры СТ у пациентов с основными типами MODY на основании данных ФРСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Время и место проведения исследования

Место проведения исследования: ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Время проведения исследования: июнь–август 2023 г.

Дизайн исследования

Одномоментное исследование с ретроспективным анализом базы данных.

Исследуемая популяция

Пациенты с MODY, проживающие на территории РФ.

Способ формирования выборки

В исследование были включены все пациенты с диагнозом MODY, зарегистрированные в базе данных ФРСД по состоянию на 01.06.2023 г.

Методы

Отбор пациентов в ФРСД (<https://www.sd.diaregistry.ru/>) производился по фильтру «Другие типы диабета». Критериями отбора были следующие формулировки в поле «тип СД» карты регистра: «Генетические дефекты функции β -клеток (MODY-1)», «Генетические дефекты функции β -клеток (MODY-2)», «Генетические дефекты функции β -клеток (MODY-3)» или «Генетические дефекты функции β -клеток (прочие MODY)». Информация о результатах

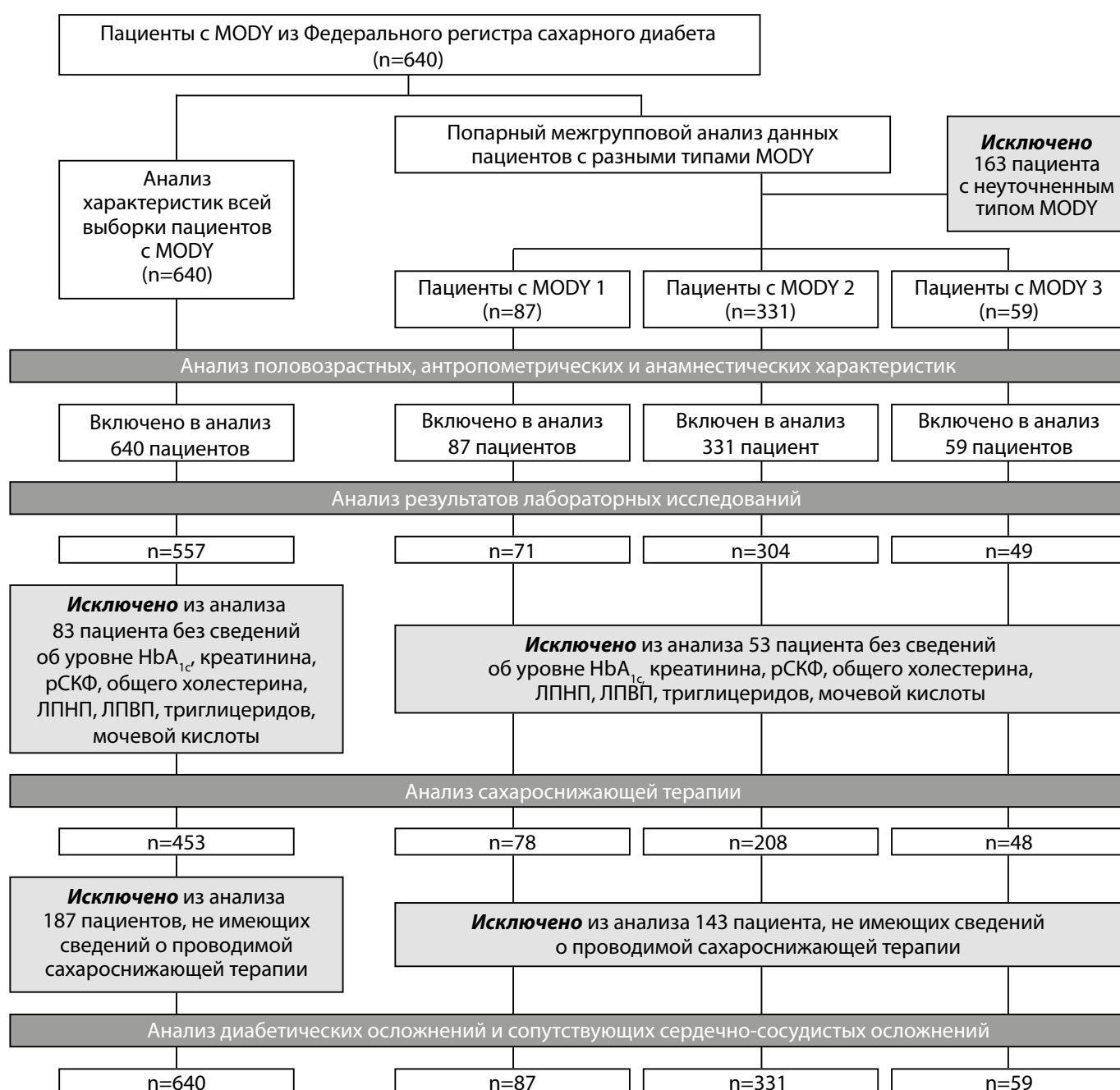


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Примечание. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

МГИ в регистре не отображается. Формулировка типа СД в карте указывается лечащим врачом. При этом наличие указанного врачом-эндокринологом конкретного типа MODY рассматривалось как результат проведенного ранее МГИ.

Пациенты были разделены на четыре группы по типу MODY: пациенты с MODY1, MODY2, MODY3, а также с неопределенными типами MODY (прочие MODY). Также для ряда параметров пациенты были дополнительно разделены на две группы: пациенты с СД, диагностированным в возрасте до 18 лет, с СД, диагностированным в возрасте ≥ 18 лет.

Обезличенные данные анамнеза, антропометрические характеристики, результаты лабораторных исследований были загружены из анкет пациентов ФРСД.

Компенсация углеводного обмена оценивалась на основании данных раздела регистра — «% недостижения HbA_{1c} (Последний визит)» в анкетах пациентов, который содержит информацию о степени превышения индивидуального целевого уровня HbA_{1c} . Наличие «дислипидемии» указывалось специалистом, заполнявшим ФРСД, без указания абсолютного значения показателей.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 13.5.0.17 x86 (Tibco Software, 2018). Для оценки нормальности распределения признаков применялся критерий Колмогорова-Смирнова.

Распределение количественных признаков представлено в виде медиан и межквартильного интервала (25%-и 75%-квартили) — Me [Q1; Q3]. Качественные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин (%).

Для межгруппового анализа клинических характеристик пациентов с MODY1, MODY2 и MODY3 данные из категории «прочие MODY» не использовались. Значимость различий между количественными признаками в независимых выборках оценивалась с помощью критерия Краскела-Уоллиса для всей выборки в целом, попарные межгрупповые различия — с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия между качественными признаками во всей выборке оценивались с помощью критерия

Фримана-Холтона, попарные межгрупповые различия — с помощью точного критерия Фишера (two-sided p). Статистически значимым считали уровень ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$), также учитывалась поправка на множественные сравнения.

Этическая экспертиза

Исследование представляло собой ретроспективный анализ данных из ФРСД. Протокол для оценки исследований на основе анализа данных ФРСД был рассмотрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ №20 от 14 декабря 2016 г., принято положительное решение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее число пациентов, включенных в исследование, составило 640 человек. Из них у 163 человек тип MODY не был указан (25,5% всей выборки). Среди пациентов с уточненным типом СД наибольшую группу составили пациенты с MODY2 (мутация в гене глюкокиназы) — 69,4% (331 человек). Пациенты с MODY1 (мутация в гене *HNF4A*) составили 18,2% (87 человек) и MODY3 (мутация в гене *HNF1A*) — 12,4% (n=59 человек) (рис. 2). Длительность наблюдения 6 [3; 9] лет.

Основные характеристики групп суммированы в табл. 1.

На момент исследования 266 пациентов (41,6%) имели возраст младше 18 лет, 228 человек (35,6%) — от 18 до 30 лет, и 146 человек (22,8%) были старше 30 лет.

Диагноз «СД» установлен в возрасте до 18 лет у 71,4% всех случаев MODY, у 28,6% — в возрасте ≥ 18 лет. Выявлены статистически значимые различия по возрасту дебюта СД между группами. При MODY2 диагноз «СД» был установлен в возрасте до 18 лет у 85,2%, в группе пациентов с MODY3 — у 67,2% (у 32,2% диагноз «СД» был установлен после 18 лет, медиана в этой группе 33 [21; 50]), при MODY1 — у 47,1% (у 52,9% пациентов диагноз был поставлен в возрасте старше 18 лет, в среднем — 34 [27; 51] года). При этом в группе MODY3 число пациентов женского пола превышало число пациентов мужского пола более, чем в 2 раза (71,2 vs 28,8%).

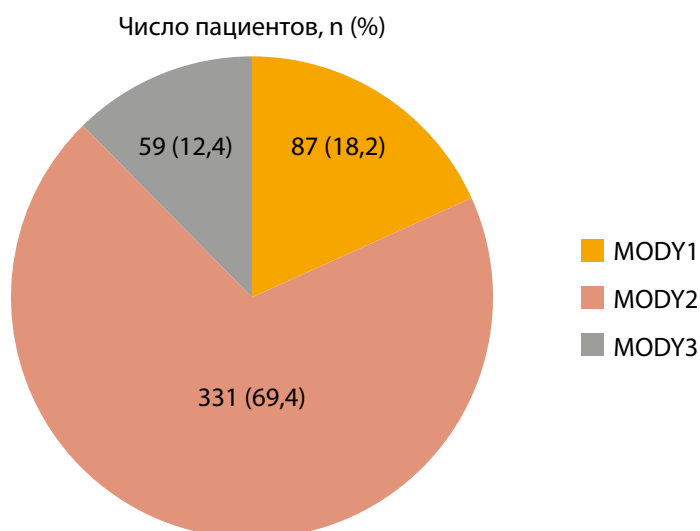


Рисунок 2. Распределение пациентов с уточненным типом MODY в базе данных Федерального регистра сахарного диабета.

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов с MODY1, MODY2 и MODY3 по данным Федерального регистра сахарного диабета

	Вся выборка (n=640)	MODY1 (n=87)	MODY2 (n=331)	MODY3 (n=59)	р-значение
Дети/взрослые (на момент исследования), n (%)	344/296 (53,8/46,3)	29/58 (33/67)	229/102 (69,2/30,8)	22/37 (37/63)	-
Возраст на момент исследования, лет	19 [13; 28]	26 [18; 44]	15 [10; 21]	20 [17; 27]	$<0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,040$ $p_{2-3}=0,001$
Число пациентов в возрасте <18 лет и ≥18 лет на момент постановки диагноза «СД», n (%)	457/183 (71,4/28,6)	41/46 (47,1/52,9)	282/49 (85,2/14,8)	40/19 (67,8/32,2)	$<0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,018$ $p_{2-3}=0,003$
Возраст на момент постановки диагноза «СД», лет	13 [7; 19]	19 [13; 36]	10 [5; 15]	14 [11; 21]	$<0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,026$ $p_{2-3}=0,001$
Возраст диагностики СД у пациентов с дебютом СД <18 лет, лет	10 [5; 13]	12 [9; 14]	8 [4; 13]	12 [9,5; 14]	$<0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,789$ $p_{2-3}=0,001$
Возраст диагностики СД у пациентов с дебютом СД ≥18 лет, лет	32 [24; 43]	34 [27; 51]	32 [24; 40]	33 [21; 50]	0,232
Длительность наблюдения, лет	6 [3; 9]	6 [4; 10]	6 [3; 8]	7 [4; 10]	0,109
Пол, М/Ж, n (%)	326/314 (50,9/49,1)	42/45 (48,3/51,7)	186/145 (56,2/43,8)	17/42 (28,8/71,2)	$<0,001$ $p_{1-2}=0,226$ $p_{1-3}=0,025$ $p_{2-3}=0,001$
ИМТ ¹ , кг/м ²	22,7 [20,3; 26,6]	23,7 [20,5; 26,8]	21,4 [20,1; 25,3]	23,4 [21,5; 28,7]	$<0,001$ $p_{1-2}=0,150$ $p_{1-3}=0,687$ $p_{2-3}=0,077$
Лабораторные показатели					
HbA _{1c} (n=522), %	6,4 [6; 6,9]	6,9 [6,2; 7,9]	6,3 [6; 6,6]	6,6 [6,1; 7,5]	$<0,001$ $p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,494$ $p_{2-3}=0,001$
Креатинин (n=323), мкмоль/л	65 [54; 78]	67,1 [59,5; 87]	64,1 [54; 77]	66 [54; 79]	0,675
Расчетная СКФ ² , мл/мин/1,73м ²	99,5 [82,5; 117]	102 [71,4; 116]	96,0 [79,9; 120]	103 [84,2; 116]	0,514
Общий холестерин (n=340), ммоль/л	4,3 [3,7; 4,9]	4,3 [3,8; 5,6]	4,2 [3,6; 4,8]	4,5 [4; 5,05]	0,069
ЛПВП (n=142), ммоль/л	1,4 [1,2; 1,8]	1,4 [1,2; 1,9]	1,5 [1,1; 1,8]	1,45 [1,3; 1,8]	0,810
ЛПНП (n=156), ммоль/л	2,3 [1,9; 2,9]	2,8 [2,1; 3,5]	2,2 [1,9; 2,73]	2,2 [1,7; 2,8]	0,092
Триглицериды (n=205), ммоль/л	0,9 [0,6; 1,2]	1 [0,85; 1,3]	0,8 [0,6; 1]	1 [0,6; 1,2]	0,023
Мочевая кислота (n=43), мкмоль/л	238 [205; 272]	243 [227; 356]	248 [223; 308]	228 [181; 275]	0,846

Примечание. Здесь и далее количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Ме [Q1; Q3], качественные данные представлены в виде абсолютного и относительного значения n (%). Пороговый уровень р при межгрупповом сравнении, учитывая поправку Бонферрони, составил 0,0016.

СД — сахарный диабет; М/Ж — мужчины/женщины; ИМТ — индекс массы тела; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

¹ ИМТ рассчитывался только для пациентов в возрасте 18 лет и старше на момент заполнения анкеты.

² СКФ рассчитывалась по формуле Шварца для пациентов младше 18 лет на момент заполнения анкеты и по формуле CKD-EPI — для пациентов от 18 лет.

Различий по ИМТ у взрослых пациентов при межгрупповом анализе не выявлено.

Сведения о родственниках с СД указаны лишь у 9 пациентов, о беременности — у 7 из 314 женщин с MODY.

Пациенты с MODY2 имели более низкий уровень HbA_{1c} , чем пациенты с MODY1 и 3 ($p<0,05$). Причем эти различия наблюдались как в группе пациентов, у которых нарушения углеводного обмена были выявлены

в детском возрасте, так и при диагностике заболевания у взрослых. Показатели креатинина, расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) и мочевой кислоты в группах не различались.

Лечение

Структура СТ у пациентов с основными типами MODY представлена на рис. 3, 4.

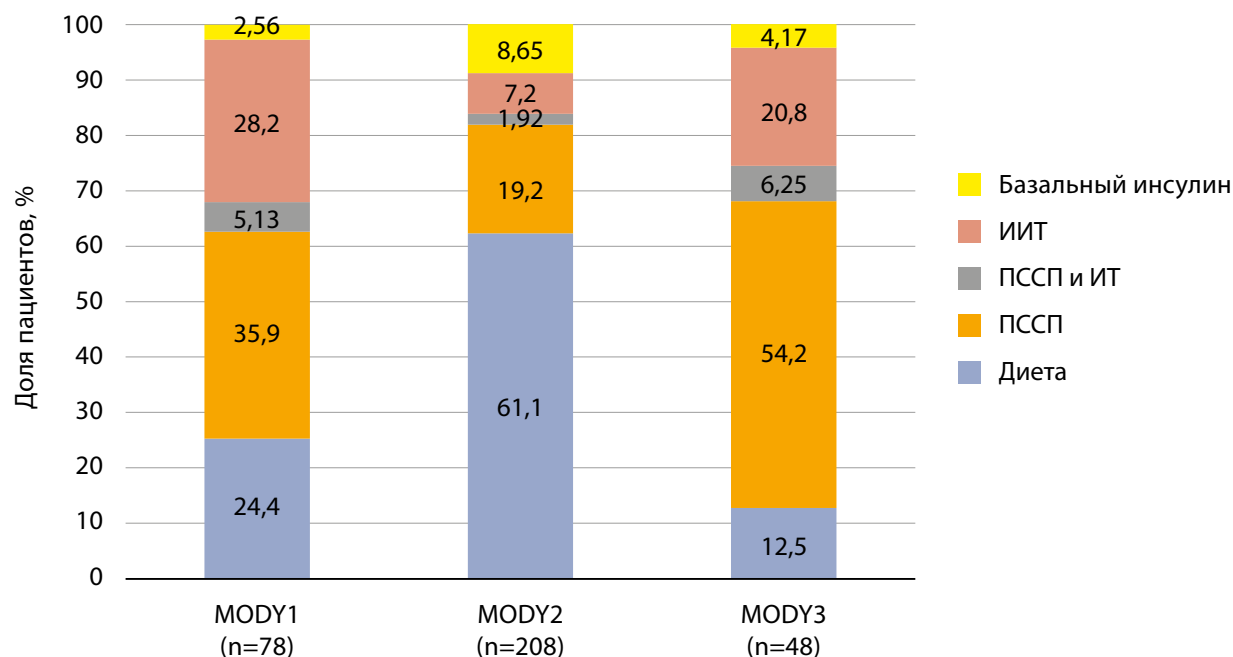


Рисунок 3. Сахароснижающая терапия у пациентов с MODY1, 2 и 3 по данным Федерального регистра сахарного диабета. На графике не отображены пациенты, получающие только базальный инсулин (по 1 пациенту в каждой группе), пациенты на помповой инсулинотерапии (2 пациента в группе MODY1), получающие смешанные препараты инсулина (3 пациента в группе MODY2).

Примечание. ИИТ — интенсифицированная инсулинотерапия с/без сахароснижающих препаратов других классов; ПССП — пероральные сахароснижающие препараты; ИТ — инсулинотерапия.

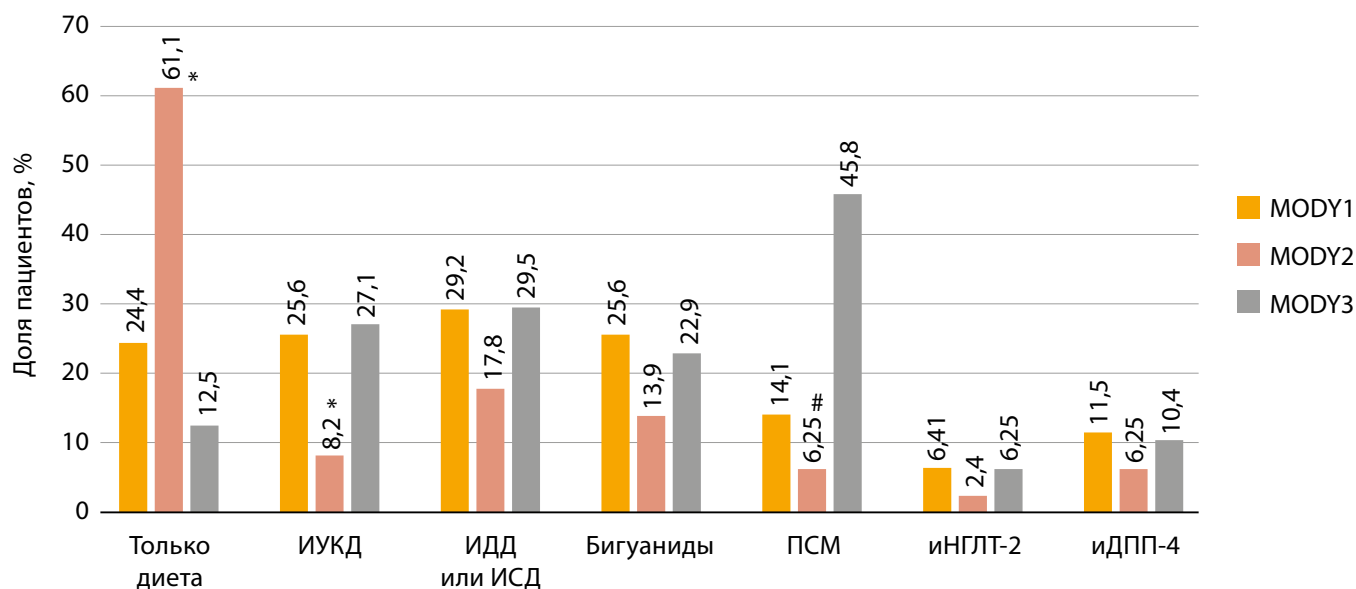


Рисунок 4. Частота назначения различных классов сахароснижающих препаратов у пациентов с MODY1, 2 и 3 по данным Федерального регистра сахарного диабета.

Примечание. ИУКД — инсулин ультракороткого действия; ИДД — инсулин длительного действия; ИСД — инсулин средней продолжительности действия; ПСМ — препараты сульфонилмочевины; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2 типа; идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4.

* — статистически значимые различия с другими группами ($p<0,001$).

— статистически значимые различия между всеми группами ($p<0,001$).

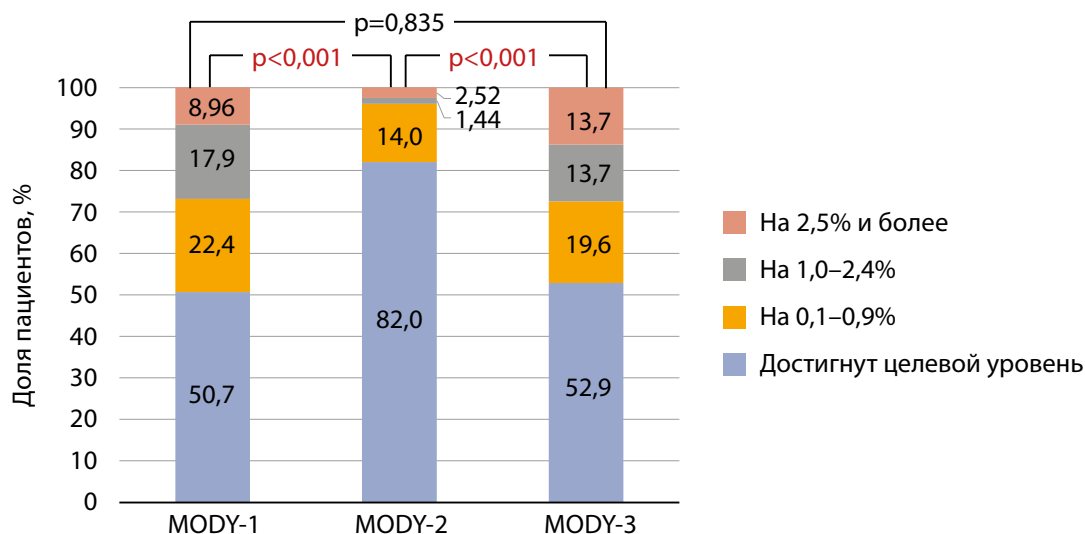


Рисунок 5. Степень превышения целевого уровня гликированного гемоглобина в группах.

В группе MODY1 различные пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) получали 35,9% пациентов (25,6% бигуаниды, 14,1% — ПСМ), 35,9% — инсулинотерапию (ИТ) (28,2 — интенсифицированную инсулинотерапию (ИИТ), 5,3% — ИТ в комбинации с ПССП и 2,56% — базальный инсулин) и 24,4% только соблюдали диету.

3 из 5 пациентов (60,1%) с MODY2 не получали медикаментозного лечения и находились на диетотерапии. Однако почти 40% получали какие-либо ПССП или инсулин (19,2 — ПССП и 17,81% различные схемы инсулинотерапии).

В группе пациентов с MODY3 различные ПССП получали 54,2% (при этом 45,8% — ПСМ), ИТ — 31,2% (ИИТ — 20,8%), только соблюдали диету — 12,5%.

Наибольшая частота назначения инсулина, в том числе ИИТ, наблюдалась в группах MODY1 и 3 (35,9 и 31,2%), в то время как в группе MODY2 ИТ получали значительно меньше пациентов (17,8%, $p < 0,001$). По частоте назначения базального инсулина в комбинации с ПССП различий между группами не обнаружено. В группах MODY1, 2 и 3

медиана сроков назначения ИТ не различалась и составляла 0 [0; 2], 1 [0; 6] и 1 [0; 3] лет соответственно. Ассоциации между сроками назначения ИТ и возрастом дебюта (младше 18 лет или от 18 лет и выше) также не выявлено.

Анализ частоты назначения разных сахароснижающих препаратов при разных типах MODY представлен на рис. 4.

Целевой уровень HbA_{1c} был достигнут у большинства пациентов с MODY2 — 82%, и лишь у половины пациентов с MODY1 и 3 (рис. 5). У 26,9% пациентов с MODY1 и у 27,4% с MODY3 уровень HbA_{1c} превышал целевой более чем на 1%.

В группе MODY2 у пациентов на диетотерапии уровень HbA_{1c} в среднем был на 0,4% ниже, чем в группе пациентов, получающих медикаментозное лечение (6,2 vs 6,6% $p = 0,015$).

У пациентов, получающих ИТ, в группе MODY2 длительность заболевания оказалась больше, чем у пациентов без ИТ (9,53 vs 6,1 лет, $p = 0,003$), в то время как у пациентов с MODY1 и 3 такой связи не было (табл. 2).

Таблица 2. Длительность заболевания, уровень гликированного гемоглобина и наличие осложнений у пациентов с MODY1, 2 и 3, получающих и не получающих инсулинотерапию

	Пациенты на инсулинотерапии	Пациенты, не получающие инсулин	р-значение
Длительность заболевания, лет			
Вся выборка	7 [4; 11]	6 [4; 8]	0,003
MODY1	7 [4,5; 11]	5 [4; 8]	0,098
MODY2	7 [5; 12]	6 [3; 8]	0,003
MODY3	7 [4; 10]	6,0 [4; 9]	0,9413
Уровень HbA_{1c}, %			
Вся выборка	7,0 [6,3; 7,9]	6,3 [6,0; 6,8]	<0,001
MODY1	7,3 [6,8; 8,4]	6,65 [6,2; 7,1]	0,048
MODY2	6,5 [6,0; 6,8]	6,3 [6,0; 6,6]	0,263
MODY3	7,45 [6,5; 9,6]	6,4 [5,9; 6,9]	0,001
Наличие осложнений, n (%)¹			
Вся выборка	52 (34,7)	39 (7,96)	<0,001

Примечание. $P_0 = 0,05/3 = 0,017$ (поправка Бонферрони); HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

¹ Доли (%) указаны из расчета на количество пациентов на инсулинотерапии и без инсулинотерапии в разных группах.

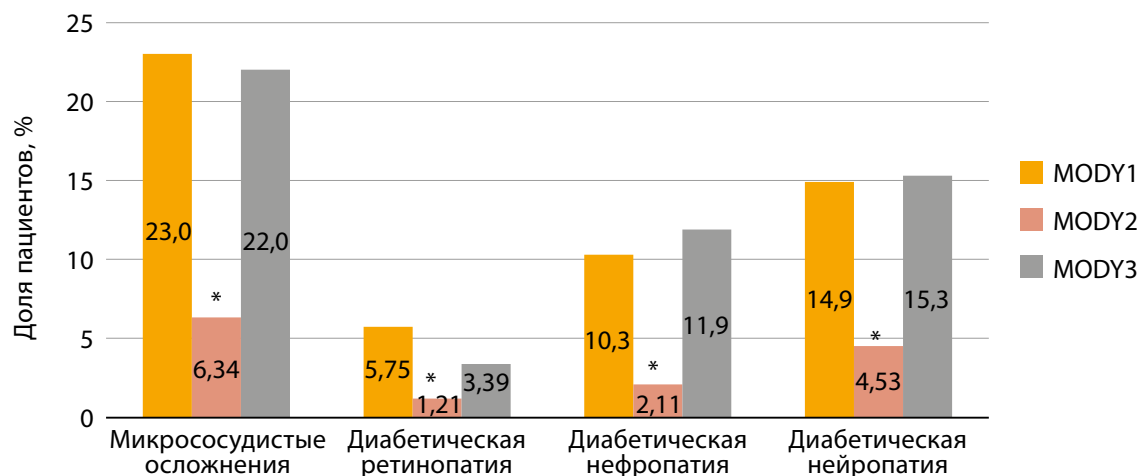


Рисунок 6. Доля пациентов с микрососудистыми осложнениями (диабетической ретинопатией, диабетической нефропатией, диабетической нейропатией) сахарного диабета в группах с разными типами MODY.

Примечание. * — статистические значимые различия с другими двумя группами.

У пациентов с MODY1 и 3, получающих ИТ, наблюдался более высокий уровень HbA_{1c} . В целом при анализе всей выборки осложнения СД более часто наблюдались у пациентов, получающих инсулин, однако, учитывая недостаточное количество данных, сравнительный анализ в зависимости от типа MODY не проведен.

Осложнения и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания

Только 14,2% анкет регистра содержали сведения о наличии микрососудистых осложнений (в том числе без уточнения их характера).

Выявлены статистически значимые различия по частоте микрососудистых осложнений между разными типами MODY ($p < 0,001$).

При post-hoc анализе пациенты с MODY1 и MODY3 не различались по общему количеству микрососудистых осложнений (23,0 и 22,0% пациентов соответственно) (рис. 6). В группе MODY2, как и следовало ожидать, наблюдалась наименьшая частота микрососудистых осложнений (6,34% пациентов, $p < 0,05$).

Частота диабетической ретинопатии (ДР), диабетической нефропатии (ДН) и диабетической дистальной полинейропатии (ДПН) в группах MODY1 и MODY3 оказалась одинаковой ($p > 0,05$). У пациентов с MODY1 и 3 ДР наблюдались у 5,75 и 3,39% пациентов, ДН — у 10,3

и 11,9% пациентов, ДПН — у 14,9% и 15,3% пациентов соответственно. MODY2 характеризуется меньшей частотой осложнений ($p < 0,05$).

Был проведен анализ взаимосвязи между наличием осложнений и возрастом диагностики СД и длительностью заболевания. В общей выборке у пациентов с осложнениями возраст диагностики СД был выше, чем у пациентов без осложнений. Так, у пациентов с ДР, ДН и ДПН СД был диагностирован в 27 лет [9,5; 32], в 28,5 года [14; 33,5] и в 19,5 года [12; 32] соответственно, тогда как у пациентов без этих осложнений СД был диагностирован в 13 лет [7; 18,5], в 12 лет [7; 18] и в 12 лет [7; 18] соответственно ($p < 0,05$). Однако при анализе каждого отдельного типа MODY данная закономерность прослеживалась лишь в отношении ДН, в группах MODY1 и 2. ДР была связана с большей длительностью заболевания (8,5 года [4,5; 19,5] vs 6 лет [3; 9], $p = 0,002$).

Острые осложнения СД (гипогликемическая, гиперосмолярная кома, разные степени кетоацидоза, лактацидоз) встречались в единичных случаях.

У пациентов с MODY1 и 3 по сравнению с MODY2 почти в 2 раза чаще встречалась дислипидемия, и в 5,6 раза чаще — артериальная гипертензия ($p < 0,05$, однако p -критерий не достигал порога статистической значимости с учетом поправки Бонферрони) (рис. 7).

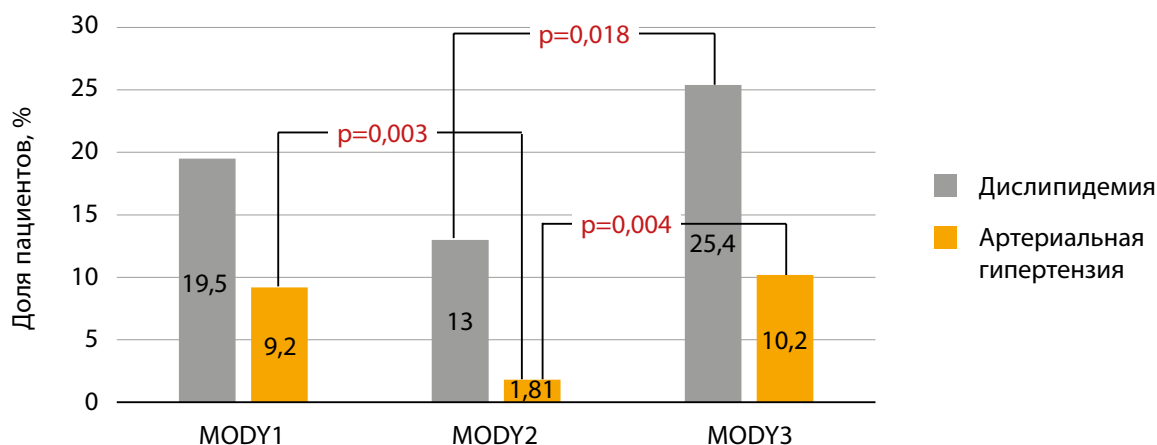


Рисунок 7. Доля пациентов с дислипидемией и артериальной гипертензией в группах.

Синдром диабетической стопы, макроангиопатии в целом, ишемическая болезнь сердца, в том числе острый инфаркт миокарда, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность были указаны в анкетах пациентов в единичных случаях (не более трех пациентов во всей выборке).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

Регистрация пациентов в ФРСД осуществляется во всех регионах Российской Федерации; таким образом, выборка, использованная для статистического анализа в нашем исследовании, включает в себя все доступные на данный момент сведения о пациентах с MODY в реальной клинической практике на основе всероссийской базы данных пациентов с СД в РФ и является наиболее репрезентативной для российской популяции.

Сопоставление с другими публикациями

Распространенность MODY

MODY объединяет типы СД с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которых лежат мутации генов, ассоциированных с нарушением функции бета-клеток. Для MODY характерно: выявление гипергликемии в раннем возрасте, классически — до достижения 25 лет, хотя диагноз может быть установлен и в более старшем возрасте; моногенные мутации приводят к нарушению секреции инсулина при минимальных или отсутствующих дефектах в его действии, аутосомно-доминантный тип наследования, отсутствие антител к антигенам бета-клетки.

Схожесть клинической картины заболевания и с СД1, и с СД2, в ряде случаев случайное обнаружение гипергликемии, необходимость проведения для дифференциальной диагностики дорогостоящих иммунологических и генетических исследований объясняют трудности своевременной диагностики данного типа СД. Очевидно, что большинство случаев MODY остаются вовремя не диагностированными [22, 23].

Оценка заболеваемости MODY требует проведения популяционных исследований и в настоящее время изучена недостаточно. По данным литературы, минимальная заболеваемость MODY оценивается как 0,2 случая на 100 000 детей и молодежи до 18 лет в год [24], тогда как предполагаемая заболеваемость MODY в Германии составляет 2,4% у детей и подростков до 15 лет с впервые диагностированным СД [25, 26].

В отличие от заболеваемости, предполагаемая распространенность MODY широко описана в литературе. Общая распространенность MODY, в основном среди европейских когорт, оценивается в 1–5 на 10 000 человек (и примерно 1 на 23 000 у детей), что составляет 1–5% всех больных СД [2, 27–30].

В Великобритании, где имеется хорошо организованный регистр пациентов с СД и условия для проведения централизованного генетического тестирования, распространенность моногенного диабета составляет 2,5%, а распространенность MODY составляет не менее 68–108

случаев на 1 000 000 [2, 22, 31, 32]. Наиболее распространены в Великобритании MODY3 (52% всех генетически подтвержденных случаев), MODY2 (32%), MODY1 (10%), MODY5 (6%) [2, 22]. Тем не менее считается, что примерно у 80% пациентов с MODY ошибочно диагностируется СД1 или СД2 [22].

Распространенность и распределение типов MODY среди молодых людей, проживающих в Норвегии, Нидерландах, Германии и Польше, сопоставимы с британскими данными [1].

В США распространенность MODY составляет порядка 1,2% от всех случаев СД у детей, а распространенность MODY у людей в возрасте до 20 лет составляет не менее 21 на 1 000 000 [28]. В Австралии распространенность MODY у пациентов с СД в возрасте до 35 лет составляет 0,24% (не менее 89 на 1 000 000 населения) [33]. Распространенность MODY среди населения Африки, Азии, Южной Америки неизвестна.

Очевидно, что значение распространенности будет определяться характеристиками исследуемой группы. Так, доля MODY выше, если в исследование включены только пациенты с СД с отрицательным результатом на аутоантитела или если в исследование включены пациенты с преддиабетическими показателями, как в итальянском исследовании, где распространенность MODY составила 5,5% [34].

Клинические особенности и молекулярно-генетические основы MODY2 и MODY3 в российской популяции изучались у детей и подростков в группах пациентов, уже клинически интерпретированных как MODY (имеющих клинические особенности, позволяющие предположить наличие MODY) [35, 36].

Проведенное нами исследование — это первый анализ распространенности MODY в РФ. В нашем исследовании на момент сбора данных (август 2023 г.) в ФРСД насчитывалось 105 384 пациента младше 30 лет, из них диагноз MODY имели 494 пациента (0,46%). При аналогичном расчете для возрастной группы 0–20 лет диагноз MODY наблюдался у 318 (0,57%) пациентов из 55 401. Можно предположить, что повышение осведомленности клиницистов о MODY, улучшение доступности МГИ в дальнейшем приведет к увеличению доли MODY в структуре СД в РФ.

Структура MODY

В настоящее время известно 14 генов, приводящих к развитию различных типов MODY, при этом наиболее часто встречаются два — MODY2 и MODY3, обусловленные мутациями в генах глюкокиназы (GCK) и ядерного фактора гепатоцитов (HNF1a) [3]. Несколько реже встречается MODY1, ассоциированный с мутацией HNF4A. Иные типы MODY встречаются существенно реже.

Глюкокиназа катализирует превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат в бета-клетках поджелудочной железы, гепатоцитах печени, специфических нейронах гипоталамуса и энтероцитах кишечника. В гепатоцитах глюкокиназа регулирует поглощение глюкозы и синтез гликогена и подавляет продукцию глюкозы через путь глюконеогенеза. Общеизвестна роль глюкокиназы в качестве сенсора глюкозы в процессе секреции инсулина панкреатическими бета-клетками. Последние

экспериментальные данные свидетельствуют об участии глюкокиназы и в регуляции функциональной массы бета-клеток [37].

При MODY2 клинические симптомы заболевания обычно отсутствуют, выявление нарушений углеводного обмена часто выявляются случайно, например при проведении профилактического обследования или по поводу сопутствующего заболевания, а также при скрининге во время беременности. При MODY2 какая-либо СТ не показана. Пациентам рекомендуется соблюдение диеты и контроль массы тела. Ведение беременных с MODY2 требует особого подхода [38, 39]. Нарушения углеводного обмена не прогрессируют с течением времени [40, 41].

MODY3 связан с мутациями в гене *HNF1A* [42]. *HNF1A*, наряду с *HNF1B* и *HNF4A*, принадлежит к семейству факторов транскрипции, совместно управляющих экспрессией генов, которые участвуют в регуляции синтеза и секреции инсулина, транспорта и метаболизма глюкозы и аминокислот в бета-клетках поджелудочной железы. В печени эти факторы транскрипции участвуют в синтезе липопротеидов, в почечных канальцах — в поддержании почечного порога глюкозурии [43]. Мутации *HNF1A* становятся причиной снижения эндогенной секреции инсулина и уменьшения массы бета-клеток в островках поджелудочной железы. Характерным признаком MODY3 является зугликемическая глюкозурия. MODY3 чаще дебютирует между 10 и 40 годами и характеризуется быстрым прогрессированием от преддиабетических нарушений к манифестному СД. Дебют часто связан с состояниями повышенной инсулинорезистентности (например, пубертат) [44].

Данные о том, какой тип MODY преобладает в популяции, разнятся. Так, соотношение распространенности MODY2 и MODY3 в различных исследованиях варьирует от 0,29 до 9,5 [2], и, по данным зарубежных авторов, доля пациентов с MODY3 примерно сопоставима с долей MODY2 или даже выше. Прослеживается тенденция к преобладанию MODY2 в более южных странах Европы и MODY3 — в странах Северной Европы.

В структуре MODY в РФ наибольшую долю занимает MODY2. При этом у 85,2% пациентов нарушения углеводного обмена были диагностированы в возрасте до 18 лет, т.е. детскими эндокринологами. Наряду с общими характеристиками MODY тип заболевания, обусловленный мутацией в гене глюкокиназы, имеет довольно характерные клинические особенности: умеренная гипергликемия натощак, часто при нормальном или невысоком уровне гликированного гемоглобина, нормальная масса тела, нарушения углеводного обмена прослеживаются в каждом поколении одной семьи. Пациенты с MODY2 длительное время могут наблюдаться с диагнозами «нарушенная гликемия натощак» или «нарушенная толерантность к глюкозе». Возможно, что данные клинические особенности делают более узнаваемым данный тип СД, что позволяет более активно направлять пациентов на МГИ. Доля MODY3 в нашем исследовании оказалась невелика — всего 12%. Эти результаты могут отражать как реальную картину структуры MODY в России, так и сложности в диагностике MODY3. MODY1 и 3 не имеют столь узнаваемой клинической картины, как MODY2, и зачастую пациенты длительно наблюдаются под диа-

гнозом более распространенных типов СД — СД1 или СД2. Как показало наше исследование, 32,2% с MODY3 и 52,9% с MODY1 имеют возраст постановки диагноза старше 18 лет, что требует проведения дифференциальной диагностики как с СД1, так и с СД2 врачами-эндокринологами.

Обращает на себя внимание, что число пациентов с MODY1 в ФПСД оказалось в 1,5 раза больше, чем число пациентов с MODY3, что не согласуется с результатами исследований, где показано, что MODY1 — третий по распространенности тип MODY.

В исследовании Зубковой Н.А. и соавт. [13] доля MODY2 в исследуемой выборке также превышала MODY3 в 6,8 раза. Однако в анализ были включены только пациенты в возрасте до 25 лет. При проведении МГИ у 180 пациентов с клинической картиной MODY в возрасте до 18 лет MODY2 диагностирован у 79 (44%), MODY3 — у 19 детей (10,5%) [35]. В исследовании с участием 312 пациентов с подозрением на MODY в возрасте до 25 лет проводилось МГИ методом NGS, при этом мутации в гене *GCK* (MODY2) были выявлены у 41,4% пациентов, в гене *HNF1A* (MODY3) — у 6,1% в изученной группе. Дефекты других ассоциированных с MODY генов встречались с частотой от 0,3 до 2,2% [36].

Ранее в проведенном Институтом детской эндокринологии исследовании показано, что при MODY2 нарушения углеводного обмена выявлялись раньше (в 7,8 года [4; 10,5]), чем при MODY3 (11,8 года [9,7; 13,5], $p < 0,01$) [11].

В целом на сегодняшний день, по данным регистра, 58,4% пациентов с MODY составляют пациенты старше 18 лет. При этом диагноз «СД» установлен в возрасте до 18 лет у 71,4% всей выборки. Таким образом, если диагностика и дифференциальная диагностика проводится, как правило, врачами детскими эндокринологами, то вопросы дальнейшего ведения данных пациентов, в том числе вопросы терапии, являются актуальными для врачей-эндокринологов.

Анализ сахароснижающей терапии

Как известно, у детей и подростков наиболее распространенным является СД1, который предполагает назначение ИТ. Своевременная диагностика MODY крайне важна для назначения патогенетически правильной терапии. Подтверждение инактивирующей мутации в гене *GCK* (MODY2), в отличие от других типов MODY, позволяет отказаться от малоэффективной в типичных случаях ИТ или ПССТ. Пациенты с мутациями в гене *HNF1A* и *HNF4A* по сравнению с другими типами СД наиболее чувствительны к гипогликемизирующему эффекту ПСМ [46, 47], однако по мере снижения инсулиновой секреции не исключено назначение ИТ. Описаны преимущества применения глинидов при MODY3, связанные со снижением риска гипогликемии при сравнении с ПСМ, однако проспективных исследований применения этой группы препаратов нет [48].

Данные о применении современных сахароснижающих препаратов ограничены. Имеются отдельные свидетельства успешного применения ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), чаще в комбинации с ПСМ, а также применения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) у пациентов

с MODY3 [49, 50]. Так, добавление линаглиптина к терапии ПСМ позволило снизить дозу последних, что привело к уменьшению числа гипогликемий и позволило избежать увеличения массы тела [51]. Лираглутид при сравнении с ПСМ показал сходную эффективность: между группами не выявлено различий по уровню гликемии натощак и постпрандиальной гликемии ($p > 0,1$). Тем не менее в группе ПСМ наблюдался в среднем более низкий уровень гликемии натощак, что, вероятно, связано с большей частотой эпизодов гипогликемии (18 vs 1 в группе лираглутида) [52]. Также был показан более выраженный глюкозурический эффект дапаглифлозина у пациентов с MODY2 и MODY3 по сравнению с СД2, однако эффективность ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (ИНГЛТ-2) в поддержании гликемического контроля не изучалась [53].

В нашем исследовании пациенты с MODY2 имели наилучшую компенсацию углеводного обмена — 85% достигли целевого уровня HbA_{1c} . При этом почти 40% получали какие-либо ПССП или инсулин, назначение которых не показано при данном типе MODY. Отмечается, что пациенты, получающие ИТ, имели большую длительность заболевания, но такую же компенсацию углеводного обмена, как и без ИТ (табл. 2).

Доля пациентов с MODY1 и 3, получающих ПСМ, составила 14,1 и 45,8% соответственно. Примерно треть пациентов с MODY1 и 3 получали ИТ. Можно предположить, что назначение ИТ связано с ожидаемым со временем снижением секреции инсулина, однако не было выявлено ассоциации между длительностью заболевания и назначением ИТ. Анализ необходимости ИТ при мутации в генах транскрипционных факторов требует сопоставления клинической картины заболевания, уровня С-пептида и особенностей мутации соответствующих генов и может быть целью дальнейших исследований. В нашем исследовании уровень HbA_{1c} у пациентов на ИТ был даже выше, чем на фоне ПССТ, что указывает на неэффективность проводимой ИТ.

Высока доля пациентов с моногенным СД, которым назначены новые сахароснижающие препараты, в том числе влияющие на секрецию инсулина (иДПП-4), хотя арГПП-1 не получал ни один пациент с уточненным типом MODY. В группах MODY1 и MODY3 частота назначения иДПП4 достигает 6,4%, ИНГЛТ-2 — 11,5%. Частота назначения метформина, как препарата первой линии для лечения СД2, остается высокой во всех группах — 25,6 и 22,9% в группах MODY1 и 3, и почти 14% пациентов с MODY2.

Ранее в исследовании SEARCH for Diabetes in Youth также было показано отсутствие единого подхода в лечении MODY: немедикаментозная терапия была рекомендована только 55% пациентов с MODY2, ИТ получали более половины пациентов с MODY1 и 3 (67 и 58%) и четверть пациентов с MODY2 (27%) [28].

Полученные результаты свидетельствуют о сложностях при выборе СТ, возникающих у врачей-эндокринологов при длительном наблюдении данных больных и указывают на необходимость разработки клинических рекомендаций по ведению пациентов с основными типами MODY. При этом дальнейшие наблюдения и данные регистра помогут оценить эффективность современных сахароснижающих препаратов в терапии MODY.

Осложнения

По данным литературы, MODY2 характеризуется низким риском развития диабетических осложнений, в то время как при MODY1 и 3 осложнения развиваются с той же частотой, что и при СД1 и СД2. Данные регистра позволяют оценить наличие микрососудистых осложнений по тем полям, которые заполняют врачи-эндокринологи. Данные по осложнениям были внесены всего у 14,2% пациентов. При их анализе было установлено, что в целом микрососудистые осложнения (ДР, ДН, ДПН) отмечались у 23% с MODY1 и 22% с MODY3, и лишь у 6,5% при MODY2. Из микрососудистых осложнений наиболее часто отмечалась ДН.

Steele A.M. и соавт. показали, что частота развития клинически значимых микрососудистых осложнений у пациентов с MODY2 не отличается от таковой у здоровых контролей (1% (95% ДИ, 0–5) vs 2% (95% ДИ, 0,3–8)). Однако в этом исследовании была показана высокая частота фоновой ретинопатии у этих пациентов (30% (21–41)), что значительно отличалось от группы здорового контроля (14% (7–23)). Критерием фоновой ретинопатии считалось наличие хотя бы одной микроаневризмы ретинальных сосудов. Более тяжелые стадии ретинопатии, как-либо влияющие на функцию зрения, не имел ни один из пациентов с MODY2 [54]. В нашем исследовании ДР имела лишь у 1,21% (95% ДИ 0,3–3) пациентов.

Частота развития микроальбуминурии и ДПН в исследовании Steele у пациентов с MODY2 составила 1 и 2% пациентов соответственно (нет различий со здоровым контролем). В нашем исследовании ДН и ДПН у пациентов с MODY2 встречались примерно вдвое чаще — у 2,11% (95% ДИ 0,9–4,3) пациентов и у 4,53% пациентов (95% ДИ 2,5–7,4).

По данным Isomaa B. и соавт., при MODY3 ДР любой стадии страдают 34% пациентов, 13% имеют пре- и пролиферативную ДР. В нашем же исследовании это число составило лишь 3,4% (95% ДИ 0,4–11,7), что, вероятно, связано с меньшей длительностью заболевания пациентов в нашей выборке [55]. То же относится и к ДПН — в исследовании Isomaa доля таких пациентов составила 29%, в нашем исследовании — 15,3% (95% ДИ 7,2–27). По нашим данным, ДН имеется у 11,9% (95% ДИ 4,9–23) пациентов с MODY3 (без уточнения стадии хронической болезни почек). Isomaa и соавт. не оценивали степень снижения СКФ, однако показали, что у 19% пациентов имеется микроальбуминурия.

Клиническая значимость результатов

На сегодняшний день база данных пациентов с MODY ФРСД содержит наибольший объем информации о данной категории пациентов. Заполняемые непосредственно врачами эндокринологами на протяжении более 25 лет сведения позволяют судить и о распространенности данного типа СД, и о применяемых подходах в лечении, степени компенсации углеводного обмена, характере осложнений. Анализ всех пациентов с MODY, вне зависимости от возраста, возможность динамического наблюдения позволяет комплексно оценить проблемы диагностики и дальнейшего наблюдения пациентов с MODY. И хотя анализируемая нами база данных включала большое количество пациентов с MODY, очевидно, что истинная распространенность данного типа СД существенно выше, что указывает на необходимость повышения осведомленности врачей-эндокринологов,

и прежде всего детских эндокринологов, о принципах диагностики и тактики ведения пациентов с различными типами MODY и увеличении количества проводимых генетических исследований.

Для отбора пациентов с подозрением на MODY и дальнейшего проведения МГИ создаются различные вспомогательные инструменты. В 2023 г. в Институте детской эндокринологии ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» был разработан калькулятор для расчета риска MODY у пациентов в возрасте до 20 лет [56]. На выборке пациентов в возрасте от 0 до 18 лет данный калькулятор показал общую точность модели 94%, чувствительность — 98% и специфичность — 93%, прогностическую ценность положительного результата — 78%, отрицательного результата — 99% [57].

Также известен международный калькулятор, разработанный Shields и соавт. [58]. Данный калькулятор размещен по web-адресу <https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>.

Полученные результаты указывают на ошибки в лечении пациентов с MODY: высокая доля пациентов с MODY2, получающих ПССП и даже инсулин; большая доля пациентов с MODY1 и 3, получающих инсулин, несмотря на небольшую длительность заболевания. При этом у пациентов с MODY1 и 3, получающих ИТ, показатели HbA_{1c} выше, чем у ПССП. Для пациентов с MODY1 и 3 достижение компенсации углеводного обмена крайне важно, так как частота развития диабетических осложнений у этих пациентов так же высока, как у пациентов с СД1 и СД2. Полученные нами данные о более высокой частоте встречаемости АГ и дислипидемии у данных пациентов по сравнению с MODY2 также указывают на наличие у них более высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний [54, 59, 60].

Ограничения исследования

Ограничения исследования преимущественно связаны с отсутствием непосредственных результатов МГИ, которые бы позволили верифицировать диагноз MODY у каждого конкретного пациента. Вместе с тем указание конкретного типа MODY подразумевает, что врачи репортируют в регистр именно верифицированный на основании МГИ диагноз.

Значительное количество пациентов из выборки отнесено в группу «Прочие MODY». Эту категорию, вероятнее всего, в основном составляют не пациенты с более редкими типами MODY (MODY 4–14), а все те же пациенты с MODY1, MODY2 и MODY3, у которых не был указан конкретный тип заболевания. Уточнение диагноза для этой группы пациентов не представлялось возможным, поэтому большое количество пациентов было исключено из межгруппового анализа.

По данным литературы, у пациентов с MODY в дебюте заболевания чаще всего диагностируется СД1 или СД2 [28]. Однако в ФРСД СД1 или СД2 указан в качестве первичного диагноза в дебюте только у 14,5% пациентов (СД1 — у 63 пациентов (9,69%) и СД2 — у 31 пациента (4,84%)). У остальных 85,5% пациентов в качестве первичного диагноза указаны другие типы диабета.

Направления дальнейших исследований

В качестве следующего шага планируется динамическое наблюдение пациентов с различными типами

MODY, анализ эффективности различных схем лечения, в том числе с применением новых инновационных препаратов. Важным будет являться анализ факторов риска и применение комплексного подхода для предотвращения развития осложнений при MODY1 и 3. Разработка и внедрение отечественных калькуляторов риска наличия MODY и помощников принятия врачебных решений для дифференциальной диагностики различных типов СД, как у детей, так и у взрослых, будет способствовать более широкому проведению МГИ и увеличению количества пациентов с MODY. Улучшение дифференциальной диагностики сложно классифицируемых типов СД у пациентов с нетипичным течением заболевания позволит улучшить диагностику не только MODY, но и аутоиммунного СД.

В ФРСД нет параметров для детализации характера генетической мутации. Это затрудняет и дальнейшее, более углубленное изучение моногенного диабета в России. Для всестороннего анализа данных крайне важным было бы наличие информации о характере мутации, уровне С-пептида, наличии аутоантител к бета-клеткам поджелудочной железы, эффективности проводимого лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования уникальны, так как получены на основе наиболее масштабной и подробной базы данных пациентов с MODY в России. Данные ФРСД позволили проанализировать распространенность, особенности течения и осложнения основных типов MODY, а также характер и эффективность сахароснижающей терапии в реальной клинической практике. Полученные данные отражают отсутствие единых подходов в лечении основных типов MODY, наличие в ряде случаев необоснованной ИТ, что наряду с ожидаемым увеличением количества пациентов с MODY указывает на необходимость разработки клинических рекомендаций по ведению данных пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение номер 075-15-2024-645).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Русяева Н.В. — разработка дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка и интерпретация результатов, написание статьи; Кононенко И.В. — разработка концепции исследования, сбор материала, статистическая обработка и интерпретация результатов, написание статьи; Викулова О.К. — разработка дизайна исследования, интерпретация результатов, написание статьи; Исаков М.А. — интерпретация результатов, написание статьи; Шестакова М.В. — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, внесение существенных правок в текст статьи; Мокрышева Н.Г. — существенный вклад в концепцию исследования, внесение существенных правок в текст статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2020;6(1):20. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>
2. Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):110. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0681-7>
3. Firdous P, Nissar K, Ali S, et al. Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:253. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00253>
4. Tosur M, Philipson LH. Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes Investig*. 2022;13(9):1465-1471. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13860>
5. Hattersley AT, Turner RC, Permutt MA, et al. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. *Lancet*. 1992;339(8805):1307-1310. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91958-b](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91958-b)
6. Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, et al. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus. *Am J Hum Genet*. 2015;97(1):177-185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2015.05.011>
7. Дедов И.И., Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Акопова А.Г., Тюльпаков А.Н. MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2009. — Т. 55. — №3. С. 3-7. [Dedov II, Zubkova NA, Arbatskaya NY, Akopova AG, Tyul'pakov AN MODY2: Clinical and molecular genetic characteristics of 13 cases of the disease. The first description of MODY in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(3):3-7. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl20095533-7>
8. Гюева О.А., Колодкина А.А., Васильев Е.В., и др. Наследственный вариант сахарного диабета, обусловленного дефектом гена NEUROD1 (MODY6): первое описание в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2016. — Т. 62. — №3. — С. 16-20. [Gioeva OA, Kolodkina AA, Vasilyev EV, et al. Hereditary variant of diabetes mellitus caused by a defect of the NEUROD1 gene (MODY6): the first description in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(3):16-20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662316-20>
9. Зубкова Н.А., Гюева О.А., Петров В.М., и др. Наследственный вариант сахарного диабета, обусловленного дефектом гена PAX4 (MODY9), — первое описание в России // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 384-387. [Zubkova NA, Gioeva OA, Petrov VM, et al. Monogenic diabetes associated with PAX4 gene mutations (MODY9): first description in Russia. *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):384-387. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9322>
10. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., и др. Сахарный диабет MODY, обусловленный мутацией в гене инсулина // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 89-94. [Sechko EA, Kuraeva TL, Andrianova EA, et al. MODY caused by a mutation in the insulin gene. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):89-94. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12807>
11. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №5. — С. 14-25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zilberman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):14-25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561514-25>
12. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетическая основа и клинико-лабораторные проявления // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №3. — С. 16-22. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zil'berman LI, et al. MODY3 in the children and adolescents: the molecular-genetic basis and clinico-laboratory manifestations. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(3):16-22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561316-22>
13. Зубкова НА, Гюева ОА, Тихонович ЮВ, и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1—3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS. *Проблемы Эндокринологии*. 2018;63(6):369-378. [Zubkova NA, Gioeva OA, Tikhonovich YV, et al. Clinical and molecular genetic characteristics of MODY1—3 cases in the Russian Federation as shown by NGS. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):369-378. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636369-378>
14. Alfa-Endo.ru [интернет]. Программа – «Альфа-Эндо» [доступ от 18.04.2024]. Доступ по ссылке: <http://alfa-endo.ru/page/programma>
15. Rosenfeld E, Thornton PS. Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext*. MDText.com, Inc.; 2000. Accessed 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594592/>
16. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Клинические рекомендации «Диагностика и лечение врожденного гиперинсулинизма у детей». 2021. Доступ по ссылке: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klinreki_vgi_final.pdf [Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov». Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie vrozhdennogo giperinsulinizma u detei». 2021. (In Russ.)] Available from: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/klinreki_vgi_final.pdf
17. Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Шахтштейнер Е.В., и др. MODY в Сибири – молекулярная генетика и клинические проявления // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 5-12. [Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhshneider EV, et al. MODY in Siberia – molecular genetics and clinical characteristics. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):5-12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM7920>
18. Овсянникова А.К., Шахтштейнер Е.В., Иванощук Д.Е., и др. Течение GCK-MODY диабета у лиц старше 18 лет: данные проспективного наблюдения // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 133-140. [Ovsyannikova AK, Shakhshneider EV, Ivanoshchuk DE, et al. GCK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: prospective observation. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):133-140. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12319>
19. Зубкова Н.А., Рубцов П.М., Бурмукулова Ф.Ф., и др. Синонимичная замена в гене GCK как причина гестационного сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2019. Т. 22. — №2. — С. 165-169. [Zubkova NA, Rubtsov PM, Burumkulova FF, et al. A synonymous variant in GCK gene as a cause of gestational diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2019;22(2):165-169. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9938>
20. Зубкова Н.А., Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А., и др. Мутации в генах ядерных факторов гепатоцитов как редкая причина диабета у беременных // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №3. — С. 274-280. [Zubkova NA, Burumkulova FF, Petrukhin VA, et al. Mutations in transcription factor as rare causes of diabetes in pregnancy. *Diabetes mellitus*. 2019;22(3):274-280. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9945>
21. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
22. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
23. Кононенко И.В., Глибка А.А., Зубкова Н.А., и др. Трудности диагностики сахарного диабета типа MODY2 у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №4. — С. 384-391. [Kononenko IV, Glibka AA, Zubkova NA, et al. MODY2 diagnostic issues in adults. *Diabetes mellitus*. 2019;22(4):384-391. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM10063>
24. Amed S, Dean H, Panagiotopoulos C, et al. Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: a prospective national surveillance study. *Diabetes care*. 2010;33(4):786-791. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1013>
25. Galler A, Stange T, Müller G, et al. Incidence of childhood diabetes in children aged less than 15 years and its clinical and metabolic characteristics at the time of diagnosis: data from the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. *Hormone research in pediatrics*. 2010;74(4):285-291. doi: <https://doi.org/10.1159/000303141>

26. Neu A, Feldhahn L, Ehehalt S, et al. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: a population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0-20 years. *Pediatric diabetes*. 2009;10(7):468-473. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00528.x>
27. Weinreich SS, Bosma A, Henneman L, et al. A decade of molecular genetic testing for MODY: a retrospective study of utilization in The Netherlands. *European Journal of Human Genetics*. 2015;23(1):29. doi: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.59>
28. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055-4062. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>
29. Sanyora M, Letourneau L, Knight Johnson AE, et al. GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: Description of 27 unpublished variants. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.04.017>
30. Orphanet: MODY. Accessed 2024. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/552>
31. Kropff J, Selwood MP, McCarthy MI, Farmer AJ, Owen KR. Prevalence of monogenic diabetes in young adults: a community-based, cross-sectional study in Oxfordshire, UK. *Diabetologia*. 2011;54(5):1261-1263. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2090-z>
32. Shepherd M, Shields B, Hammersley S, et al. Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1879-1888. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0645>
33. Davis TM, Makepeace AE, Ellard S, et al. The prevalence of monogenic diabetes in Australia: the Fremantle Diabetes Study Phase II. *Med J Aust*. 2017;207(8):344-347. doi: <https://doi.org/10.5694/mja16.01201>
34. Delvecchio M, Mozzillo E, Salzano G, et al. Monogenic Diabetes Accounts for 6.3% of Cases Referred to 15 Italian Pediatric Diabetes Centers During 2007 to 2012. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(6):1826-1834. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2490>
35. Сечко Е.А. Сахарный диабет MODY2 и MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетические основы и клинические особенности: Дисс. ... канд. мед. наук. — Москва; 2016. [Sechko EA. Sakharnyi diabet MODY2 i MODY3 u detei i podrostkov: molekulyarno-geneticheskie osnovy i klinicheskie osobennosti [dissertation] Moscow; 2016. (In Russ.)] Доступно по ссылке: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/sechko_diss.pdf
36. Гюева О.А. Клинические особенности и молекулярные основы сахарного диабета типа MODY: Дисс. ... канд. мед. наук. — Москва; 2018. [Gioeva OA. Klinicheskie osobennosti i molekulyarnye osnovy sakharnogo diabeta tipa MODY [dissertation] Moscow; 2018. (In Russ.)] Доступно по ссылке: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/dissertacia_gioeva_o_a.pdf
37. Спасов А.А., Косолапов В.А., Бабков Д.А., Майка О.Ю. Активаторы глюкокиназы — перспективный класс противодиабетических средств // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №3. — С. 180-187. [Spasov AA, Kosolapov VA, Babkov DA, Mayka OY. Glucokinase activators — a promising class of antidiabetic drugs. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(3):180-187. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl8747>
38. Singh R, Pearson ER, Clark PM, Hattersley AT. The long-term impact on offspring of exposure to hyperglycaemia in utero due to maternal glucokinase gene mutations. *Diabetologia*. 2007;50(3):620-624. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0541-8>
39. Зубкова Н.А., Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А., и др. Весоростовые показатели детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, обусловленным мутациями в гене глюкокиназы // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 92-98. [Zubkova NA, Burumkulova FF, Petrukhin VA, et al. Birth weight and length in offsprings of mothers with gestational diabetes mellitus due to mutations in GCK gene. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(2):92-98. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM9429>
40. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther*. 2020;11(8):1667-1685. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00864-4>
41. Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1188-1211. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.13426>
42. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996;384:455-458. doi: <https://doi.org/10.1038/384455a0>
43. Li LM, Jiang BG, Sun LL. HNF1A: From Monogenic Diabetes to Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:829565. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.829565>
44. Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е., и др. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 60. — №1. — С. 51-56. [Zubkova NA, Arbatskaya NY, Petraykina EE, et al. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(1):51-56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201460151-56>
45. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(4):200-213. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0778>
46. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2000;17(7):543-545. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00305.x>
47. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362(9392):1275-1281. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14571-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14571-0)
48. Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, Sarelin L, Groop LC. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care*. 2006;29(2):189-194. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1314>
49. Naylor RN, Patel KA, Kettunen JLT, et al. Systematic Review of Treatment of Beta-Cell Monogenic Diabetes. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.05.12.23289807>
50. Bonner C, Saponaro C. Where to for precision treatment of HNF1A-MODY? *Diabetologia*. 2022;65(11):1825-1829. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05696-4>
51. Christensen AS, Hædersdal S, Støyl J, et al. Efficacy and Safety of Glimepiride With or Without Linagliptin Treatment in Patients With HNF1A Diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial (GLIMLINA). *Diabetes Care*. 2020;43(9):2025-2033. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0408>
52. Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, 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: <https://doi.org/10.2337/dc13-3007>
53. Hohendorf J, Szopa M, Skupien J, et al. 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: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1341-2>
54. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014;311(3):279-286. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283980>
55. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*. 1998;41(4):467-473. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050931>
56. Расчет риска MODY диабета [интернет]. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. [доступ от 18.04.2024]. Доступ по ссылке: <https://www.endocrincentr.ru/raschet-riska-mody-diabeta> [Расчет риска MODY диабета [Internet]. Endocrinology Research Centre. [cited 2024 Apr 18]. Available from: <https://www.endocrincentr.ru/raschet-riska-mody-diabeta> (In Russ.)]

57. Лаптев Д.Н., Сечко Е.А., Романенкова Е.М., и др. Модель клинического прогнозирования сахарного диабета MODY типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 33-40. [Laptev DN, Sechko EA, Romanenkova EM, et al. Clinical prediction model for MODY type diabetes mellitus in children. *Diabetes mellitus*. 2024;27(1):33-40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13091>
58. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012;55(5):1265-1272. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2418-8>
59. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)
60. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT, Pearson ER. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med*. 2010;27(2):157-161. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Русяева Надежда Владимировна**, аспирант [Nadezhda V. Rusyaeva, MD, PhD student]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3628-2102>; Researcher ID: AAY-6365-2021; Scopus Author ID: 57220024968; eLibrary SPIN: 7256-6090; e-mail: nadshul@gmail.com

Кононенко Ирина Владимировна, к.м.н., доцент [Irina V. Kononenko, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; Researcher ID: H-5947-2016; Scopus Author ID: 35744972400; eLibrary SPIN: 6528-7986; e-mail: shakhtarina@bk.ru

Викулова Ольга Константиновна, д.м.н., доцент [Olga K. Vikulova, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; Researcher ID: AAB-1682-2020; Scopus Author ID: 8697054500; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: gos.registr@endocrincentr.ru

Исаков Михаил Андреевич, к.б.н. [Mikhail A. Isakov, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9760-1117>; Scopus Author ID: 36141603900; eLibrary SPIN: 5870-8933; e-mail: m.isakov@aston-health.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Researcher ID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; Researcher ID: AAY-3761-2020; Scopus Author ID: 35269746000; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Русяева Н.В., Кононенко И.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Характеристика основных типов MODY диабета по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2024. — Т. 27. — №4. — С. 321-335. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13100>

TO CITE THIS ARTICLE:

Rusyaeva NV, Kononenko IV, Vikulova OK, Isakov MA, Shestakova MV, Mokrysheva NG. Characteristics of patients with diagnosis of maturity-onset diabetes of the young, according to the Russian diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2024;27(4):321-335. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13100>