

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА С УЧЕТОМ ГЕНОТИПА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА MODY, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЯМИ В ГЕНАХ *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*

© Н.А. Зубкова, О.А. Гюева, Ю.В. Тихонович, В.М. Петров, Е.В. Васильев, А.Н. Тюльпаков, И.И. Дедов

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

ЦЕЛЬ. Продемонстрировать принципы персонализированной терапии сахарного диабета на примере наиболее частых подтипов MODY (1-3), выявленных с помощью NGS.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 312 пациентов в возрасте от 3 мес до 25 лет (162 мальчика, 150 девочек) с подозрением на MODY. Для молекулярно-генетического исследования использована технология NGS. Применялась авторская панель праймеров (Custom DNA Panel) для мультиплексной ПЦР и секвенирования с использованием технологии IonAmpliseq™. Авторская панель «Сахарный диабет» включала 28 генов (13 генов-кандидатов MODY и другие гены, ассоциированные с сахарным диабетом). Не описанные ранее несинонимичные мутации считались «возможно патогенными» при частоте минорного аллеля <0,1% и «патогенной» оценке по базе данных ANNOVAR.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выделена группа пациентов с мутациями в наиболее частых генах-кандидатах (*GCK*; *HNF1A*; *HNF4A*): в гене *GCK* выявлено 99 мутаций у 129 пробандов (61,1%) и 77 родственников, в *HNF1A* – 20 мутаций у 19 (9,0%) пробандов и 14 родственников, в *HNF4A* – 8 мутаций у 9 (4,3%) пробандов и 3 родственников. Проанализирован характер углеводных нарушений, проведена модификация терапии с учетом генотипа и оценена ее эффективность.

ВЫВОДЫ. Молекулярно-генетическое подтверждение моногенной природы нарушений углеводного обмена служит основой персонализированной терапии сахарного диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: MODY; NGS; *GCK*; *HNF1A*; *HNF4A*; персонализированная терапия

GENOTYPE-BASED PERSONALIZED CORRECTION OF GLYCEMIC CONTROL IN PATIENTS WITH MODY DUE TO MUTATIONS IN *GCK*, *HNF1A* AND *HNF4A* GENES

© N.A. Zubkova, O.A. Goeva, Y.V. Tikhonovich, V. M. Petrov, E.V. Vasiliev, A.N. Tiulpakov, I.I. Dedov

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

AIMS. To demonstrate the principles of personalized treatment of diabetes for example the most common MODY subtypes (1-3) identified by NGS

METHODS. We study 312 patients aged from 3 months to 25 years (162 boy/150 girls) with suspected MODY. A targeted next-generation sequencing approach (IonTorrent platform) was used for sequencing of monogenic form of diabetes mellitus candidate 28genes (13 MODY genes-candidates and other genes, associated with diabetes mellitus). Clinical and biochemical phenotypes of the patients were compared with the type of mutations. Previously undescribed nonsynonymous mutations were considered as «probably pathogenic» with the minor allele frequency of <0.1% and «pathogenic» assessment in ANNOVAR database.

RESULTS. We selected group of patients with mutations in the most common genes-candidates (*GCK*; *HNF1A*; *HNF4A*): 99 *GCK* gene mutations detected in the 129 probands (61,1%) and 77 relatives, in *HNF1A* – 20 mutations in the 19 probands (9,0%) and 14 relatives, in *HNF4A* – 8 mutations in 9 the probands (4,3%) and 3 relatives. The current therapy was modified account the genotype and have been evaluated its effectiveness.

CONCLUSION. Molecular genetic confirmation of the monogenic nature of metabolic carbohydrate disorders is the basis of personalized therapy of diabetes.

KEYWORDS: MODY; NGS; *GCK*; *HNF1A*; *HNF4A*, personalized therapy

АКТУАЛЬНОСТЬ

Расшифровка персонального генома в 2007 г. положила начало эре персонализированной медицины. В результате двух научных прорывов – геномного и постгеномного – сначала была определена полная последовательность генома человека, а потом описаны генные варианты, различающиеся по своей частоте у народов мира. Развитие методов секвенирования нового поколения (Next Generation

Sequencing – NGS) и других постгеномных технологий, в том числе полногеномного исследования ассоциаций (GWAS), позволило выявить редкие генные варианты, вносящие значительный вклад в развитие многих хронических заболеваний человека [1–3].

Персонализация терапии сахарного диабета, наряду с персонализацией других хронических заболеваний, с каждым годом приобретает все большее значение не только в связи с достижениями фармакологии, но и с учетом расши-

рения представления о этиопатогенезе заболевания [4]. Создание таргетных фармакологических препаратов базируется, в том числе, и на результатах генетических исследований. Несмотря на то что у большинства пациентов с сахарным диабетом диагностируется диабет 1 и 2 типов, 5–10% всех случаев заболевания имеют моногенную природу [5].

Сахарный диабет типа MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young, «диабет взрослого типа у молодых») – гетерогенная аутосомно-доминантно наследуемая группа заболеваний, обусловленная мутациями генов, приводящими к дисфункции β -клеток поджелудочной железы (ПЖ). Впервые термин «Maturity-Onset Diabetes of the Young» и аббревиатуру «MODY» ввели Tattersall и Fajans в 1975 г для определения наследственного не прогрессирующего или малопрогрессирующего инсулиннезависимого СД у молодых лиц [6, 7]. Первый ген-кандидат MODY (*GCK*) верифицирован в 1992 г. Floguel и соавт. [8]. На текущий момент известно 13 генов-кандидатов MODY (*HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11*) и, соответственно, 13 подтипов MODY. Молекулярно-генетическое подтверждение варианта MODY диабета имеет принципиальное значение для выбора тактики лечения. Так, в случае с MODY2 компенсация углеводных нарушений может быть достигнута на фоне диетотерапии, в случае с MODY 1 и 3 эффективен прием пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), а при мутациях в других генах-кандидатах может потребоваться назначение инсулинотерапии (ИТ).

Цель настоящей публикации – расширить представления о моногенных формах сахарного диабета и продемонстрировать принципы персонализированной терапии на примере наиболее распространенных типов сахарного диабета типа MODY.

МЕТОДЫ

Молекулярно-генетическое исследование (МГИ) проведено 312 пациентам в возрасте от 3 месяцев до 25 лет (162 мальчика, 150 девочек) и 93 родственникам обследованных детей. Медиана возраста пациентов на момент проведения исследования составила 10,9 лет. Критерии включения: нарушения углеводного обмена (НУО) различной степени выраженности, отрицательный титр аутоантител к ICA, GAD, IA2, IAA, сохранная секреция эндогенного инсулина. МГИ проведено с помощью технологии NGS.

Молекулярно-генетический анализ проведен в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом (PureLink, Genomic DNA MiniKit, LifeTechnologies, США). Анализ выполнен методом высокопроизводительного параллельного секвенирования. Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ЭНЦ панель праймеров для мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования с применением технологии Ion Ampliseq Custom DNA Panel (LifeTechnologies, США). Авторская панель «Сахарный диабет» включала 28 генов: *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11*, *AKT2*, *EIF2AK3*, *FOXP3*, *GCG*, *GCGR*, *GLIS3*, *GLUD1*, *INSR*, *PPARG*, *PTF1A*, *RFX6*, *SCHAD*, *SLC16A1*, *WFS1*, *ZFP57* (488 ампликонов). Подготовка библиотек и эмульсионная ПЦР проводились в соответствии с рекомендациями производителя. Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, LifeTechnologies, США). Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проводилась с помощью программного модуля TorrentSuite 4.2.1 (IonTorrent, LifeTechnologies, США) и пакета программ Annovar (версия 2014Nov12) (<http://www.openbioinformatics.org/annovar>). После анализа полученных данных мутации подтверждались на секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 (LifeTechnologies, США). В качестве референсных последовательностей генов использовались ссылки Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>). Не описанные ранее несинонимичные мутации считались «возможно патогенными» при частоте минорного аллеля менее 0,1% и оценке их как «патогенные» по программе Annovar. Обозначение мутаций проводилось в соответствии с рекомендациями J. Den Dunnen и S. Antonarakis.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мутации в генах-кандидатах MODY выявлены у 178 (57,1%) пробандов. Гетерозиготные мутации в генах *GCK* (MODY2), *HNF1A* (MODY3), *HNF4A* (MODY1), обуславливающие развитие наиболее часто встречающихся среди неиммунных форм диабета типов MODY, значительно преобладали в нашем исследовании (табл. 1).

Таблица 1. Спектр выявленных мутаций в генах *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*

Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Тип мутации	Локализация	Н/О	n
<i>HNF4A</i>					
c.37_38insGA	p.E13GfsX92	Инсерция со сдвигом рамки считывания	Экзон 1	О	1
c.12_16delGAACG	p.N5AfsX50	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 1	О	1
c.128A>G	p.D43G	Миссенс	Экзон 1	О	1
c.199C>T	p.R67W	Миссенс	Экзон 2	О	1
c. 335G>A	p.R112Q	Миссенс	Экзон 4	О	1
c. 439G>A	p.V147I	Миссенс	Экзон 5	О	2
c.50-3delC	-	Мутация сайта сплайсинга	Инtron 1	Н	1
chr.20:43029938_43029944delG GAGGC	-	Мутация, затрагивающая 5'-нетранслируемую область	5'UTR	О	1

продолжение таблицы 1

Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Тип мутации	Локализация	H/O	n
GCK					
c.45+1G>T	-	Мутация сайта сплайсинга	Интрон 1	O	1
c.59T>G	p.L20R	Миссенс	Экзон 2	O	2
c.85G>T	p.D29Y	Миссенс	Экзон 2	H	1
c.110T>C	p.M37T	Миссенс	Экзон 2	H	1
c.115_117delAAG	p.K39del	Делеция без сдвига рамки считывания	Экзон 2	H	2
c.127C>T	p.R43C	Миссенс	Экзон 2	O	1
c.128G>A	p.R43H	Миссенс	Экзон 2	O	1
c.130G>A	p.G44S	Миссенс	Экзон 2	O	1
c.131G>A	p.G44D	Миссенс	Экзон 2	O	1
c.138delG	p.R46SfsX10	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 2	H	1
c.164T>C	p.V55A	Миссенс	Экзон 2	O	1
c.171G>A	p.M57I	Миссенс	Экзон 2	H	1
c.214G>A	p.G72R	Миссенс	Экзон 3	O	1
c.227C>A	p.S76Y	Миссенс	Экзон 3	O	1
c.234C>G	p.D78E	Миссенс	Экзон 3	O	1
c.238G>A	p.G80S	Миссенс	Экзон 3	O	2
c.308C>T	p.T103I	Миссенс	Экзон 3	O	1
c.317delA	p.Q106RfsX10	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 3	H	1
c.340G>C	p.A114P	Миссенс	Экзон 3	O	1
c.353C>T	p.T118I	Миссенс	Экзон 3	O	1
c.364-1G>A	-	Мутация сайта сплайсинга	Интрон 3	O	1
c.424G>A	p.D124N	Миссенс	Экзон 4	O	1
c.386G>T	p.C129F	Миссенс	Экзон 4	O	1
c.424A>T	p.K142X	Нонсенс	Экзон 4	H	1
c.434C>T	p.P145L	Миссенс	Экзон 4	H	2
c.445A>C	p.T149P	Миссенс	Экзон 4	O	1
c.449T>A	p.F150Y	Миссенс	Экзон 4	O	5
c.452_4delCCT	p.S151del	Делеция без сдвига рамки считывания	Экзон 4	H	2
c.469G>A	p.E157K	Миссенс	Экзон 4	O	2
c.475A>T	p.I159F	миссенс	Экзон 4	H	1
c.478G>T	p.D160Y	Миссенс	Экзон 4	H	1
c.479A>G	p.D160G	Миссенс	Экзон 4	H	1
c.483+2T>C	-	Мутация сайта сплайсинга	Интрон 4	O	1
c.488T>A	p.I163N	Миссенс	Экзон 5	H	1
c.488T>G	p.I163S	Миссенс	Экзон 5	H	1
c.509G>C	p.G170A	Миссенс	Экзон 5	H	1
c.509G>A	p.G170D	Миссенс	Экзон 5	O	1
c.542T>A	p.V181D	Миссенс	Экзон 5	H	1
c.544G>A	p.V182M	Миссенс	Экзон 5	O	1
c.553C>G	p.L185V	Миссенс	Экзон 5	O	2
c.556C>T	p.R186X	Нонсенс	Экзон 5	O	1
c.557G>T	p.R186L	Миссенс	Экзон 5	O	2
c.562G>A	p.A188T	Миссенс	Экзон 5	O	1
c.563C>T	p.A188V	Миссенс	Экзон 5	O	1
c.571C>T	p.R191W	Миссенс	Экзон 5	O	3
c.574A>G	p.R192G	Миссенс	Экзон 5	H	1
c.632T>A	p.I211N	Миссенс	Экзон 6	H	1
c.637T>C	p.C213R	Миссенс	Экзон 6	O	5
c.660C>A	p.C220X	Нонсенс	Экзон 6	O	1
c.674T>C	p.I225T	Миссенс	Экзон 6	H	2
c.683C>T	p.T228M	Миссенс	Экзон 6	O	1
c.689G>A	p.C230Y	Миссенс	Экзон 7	H	1
c.700T>C	p.Y234H	Миссенс	Экзон 7	O	1
c.704T>C	p.M235T	Миссенс	Экзон 7	O	1
c.722T>C	p.V241A	Миссенс	Экзон 7	O	1
c.725A>G	p.E242G	Миссенс	Экзон 7	H	1
c.850_851insTGGTGGACGAGAGCTCTGCAAACC	p.P248insLVDESSANP	Инсерция без сдвига рамки считывания	Экзон 7	H	1
c.748C>T	p.R250C	Миссенс	Экзон 7	O	1
c.751A>G	p.M251V	Миссенс	Экзон 7	O	1
c.763A>T	p.T255S	Миссенс	Экзон 7	O	1
c.76G>A	p.E256K	Миссенс	Экзон 7	O	4

продолжение таблицы 1

Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Тип мутации	Локализация	H/O	n
c.767A>G	p.E256G	Миссенс	Экзон 7	H	3
c.771G>A	p.W257X	Нонсенс	Экзон 7	H	1
c.769T>C	p.W257R	Миссенс	Экзон 7	O	1
c.772G>T	p.G258C	Миссенс	Экзон 7	O	4
c.781G>A	p.G261R	Миссенс	Экзон 7	O	1
c.795G>C	p.E265D	Миссенс	Экзон 7	H	1
c.817T>A	p.Y273N	Миссенс	Экзон 7	O	3
c.823C>T	p.R275C	Миссенс	Экзон 7	O	1
c.860A>T	p.Q287L	Миссенс	Экзон 7	O	1
c.884G>T	p.G295V	Миссенс	Экзон 8	H	1
c.895G>C	p.G299R	Миссенс	Экзон 8	O	1
c.896G>A	p.G299D	Миссенс	Экзон 8	O	1
c.898G>A	p.E300K	Миссенс	Экзон 8	O	1
c.946C>T	p.L316F	Миссенс	Экзон 8	H	1
c.971T>G	p.L324R	Миссенс	Экзон 8	O	1
c.952G>A	p.G318R	Миссенс	Экзон 8	O	1
c.1019G>A	p.S340N	Миссенс	Экзон 8	H	2
c.1024delA	p.T342RfsX11	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 8	H	1
c.1019+2_3insG	-	Мутация сайта сплайсинга	Интрон 8	H	1
c.1019+2T>C		Мутация сайта сплайсинга	Интрон 8	O	1
c.1112G>A	p.C371Y	Миссенс	Экзон 9	O	1
c.1111T>C	p.C371R	Миссенс	Экзон 9	O	1
c.1120G>T	p.V374L	Миссенс	Экзон 9	H	1
c.1120G>A	p.V374M	Миссенс	Экзон 9	O	1
c.1130_1138delGCTCTGCGC	p.R377_A379del	Делеция без сдвига рамки считывания	Экзон 9	H	1
c.1142T>A	p.M381K	Миссенс	Экзон 9	H	1
c.1142T>C	p.M381T	Миссенс	Экзон 9	O	1
c.1145G>A	p.C382Y	Миссенс	Экзон 9	O	1
c.T1144C	p.C382R	Миссенс	Экзон 9	O	2
c.1154_1155insGCTGGCGGG	p.S383_A384insAGL	Инсерция без сдвига рамки считывания	Экзон 9	H	1
c.1148C>T	p.S383L	Миссенс	Экзон 9	O	1
c.1154G>A	p.G385E	Миссенс	Экзон 9	H	1
c.1214C>T	p.T405I	Миссенс	Экзон 9	O	1
c.1264C>G	p.R422G	Миссенс	Экзон 10	O	1
c.1316_1320delTCGAG	p.G440fsX456	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 10	O	1
c.1346C>A	p.A449E	Миссенс	Экзон 10	H	1
c.1361C>A	p.A454E	Миссенс	Экзон 10	O	1
c.1397G>C	p.X466S	Нонстоп	Экзон 10	H	1
<i>HNf1a</i>					
c.51delC	p.E18SfsX4	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 1	O	1
c.391C>T	p.R131W	Миссенс	Экзон 2	O	1
c.476G>A	p.R159Q	Миссенс	Экзон 2	O	1
c.508C>G	p.Q170E;	Миссенс	Экзон 2	H	1
c.512G>A	p.R171Q	Миссенс		O	
c.526+5G>A	-	Нарушение сплайсинга	Экзон 2	O	1
c.607C>T	p.R203C	Миссенс	Экзон 3	O	1
c.685C>T	p.R229X	Нонсенс	Экзон 3	O	1
c.693G>A	p.T231T	Синонимичная мутация (нарушение сплайсинга)	Экзон 3	O	1
c.788G>A	p.R263H	Миссенс	Экзон 4	O	1
c.798C>A	p.N266K	Миссенс	Экзон 4	O	1
c.815G>A	p.R272H	Миссенс	Экзон 4	O	1
c.824_826delAAG	p.E275del	Делеция без сдвига рамки считывания	Экзон 4	O	1
c.862delG	p.P291QfsX51	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 4	O	1
c.865dupC	p.G292RfsX25	Дупликация со сдвигом рамки считывания	Экзон 4	O	1
c.1012dupG	p.G339RfsX80	Дупликация со сдвигом рамки считывания	Экзон 5	H	1
c.1061C>T	p.T354M	Миссенс	Экзон 5	O	1
c.1136_1137delCT	p.P379RfsX39	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 6	O	1
c.1137delT	p.V380SfsX4	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 6	O	1
c.1813A>C	p.N605H	Миссенс	Экзон 10	H	1

n – количество пробандов с мутацией, H – новая мутация, O – ранее описанная мутация

Распространенность наиболее частых форм MODY, обусловленных мутациями в генах *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*

В гене ***GCK* (MODY2)** было выявлено 99 мутаций у 129 пробандов (61,1%), 10 sibсов, 57 родителей, 7 человек 2-й степени родства, 2 человека 3-й степени родства, 1 человека 4-й степени родства; в *HNF1A* (MODY3) – 20 мутаций у 19 (9,0%) пробандов, 10 родителей, 3 человека 3-й степени родства, 1 человека 4-й степени родства; в *HNF4A* (MODY1) – 8 мутаций у 9 (4,3%) пробандов, 1 sibса, 2 родителей. Все мутации найдены в гетерозиготном положении.

В гене *GCK* выявлено 37 новых мутаций, 6 из которых выявлены у неродственных пробандов, 62 – ранее описанных. Из ранее описанных мутаций чаще встречались миссенс-мутации p.F150Y, p.C213R (n=5), p.E256K, p.G258C (n=4), p.R191W, p.Y273N (n=3) и p.L20R, p.G80S, p.E157K, p.L185V, p.R186L, p.C382R (n=2). У одного пациента выявлены две мутации в гене *GCK* – новая (p.E265D) и ранее описанная (p.C213R). Преобладали миссенс-мутации (n=80, 80,8%); также найдены делеции со сдвигом (n=4) и без сдвига рамки считывания (n=3), мутации сайта сплайсинга (n=5), нонсенс-мутации (n=4), инсерции без сдвига рамки считывания (n=2) и одна мутация с изменением стоп-кодона (p.X446S). Наиболее часто мутации были локализованы в экзонах 7 (n=18), 9 (n=13), 5 (n=13), 2 (n=11), 4 (n=11) и 8 (n=9). В экзонах 1, 11 и 12 мутации не обнаружены.

В гене ***HNF1A* (MODY3)** обнаружено 20 мутаций у 19 (9,0%) пробандов. В 1 случае пробанд, родитель и 4 родственника имели 2 мутации в гене *HNF1A*. Из выявленных мутаций 3 ранее не описаны: 2 миссенс-мутации (c.508C>Gp.Q170E, c.1813A>C p.N605H) и 1 дупликация со сдвигом рамки считывания (c.1012dupGp.G339RfsX80). Наиболее часто мутации располагались в экзоне 4 (n=6). Мутации в экзонах 7, 8 и 9 не обнаружены.

В гене ***HNF4A* (MODY1)** выявлено 8 мутаций у 9 (4,3%) пробандов: 1 новая мутация сайта сплайсинга (c.50-3delC) и 7 ранее описанных мутаций. Мутация c.439G>A p.V147I выявлена у двух неродственных пробандов и одного родителя, имеющего НУО. Мутация, затрагивающая 5'-нетранслируемую область, помимо пробанда, выявлена у sibса и родителя, также имеющих НУО. Наиболее часто мутации обнаружены в экзоне 1 (n=3), а в экзонах 3 и с 6 по 12 мутации не обнаружены.

Клиническая характеристика вариантов MODY, обусловленных мутациями в генах *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, и модификация терапии

Мутации в гене *GCK* (MODY2) в нашем исследовании достоверно преобладают. MODY2 обусловлен гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы *GCK*. Ген глюкокиназы (*GCK*) картирован на хромосоме 7p13, имеет 12 кодирующих экзонов и кодирующую последовательность 1398 пар нуклеотидов. К настоящему времени в мире выявлено более 600 мутаций в гене *GCK* (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>). MODY 2 – один из самых частых вариантов MODY (40–60%) в европейской популяции [9, 10]. Вследствие мутаций нарушается способность глюкокиназы фосфорилировать глюкозу, и, как следствие, увеличивается минимальная концентрация глюкозы, необходимая для стимуляции выброса инсулина [10]. В силу своей широкой распространенности и наиболее четкой среди всех MODY корреляции

«фенотип-генотип» клиническая картина MODY2 изучена и описана достаточно хорошо. Клинически MODY 2 может протекать в виде пограничной непрогрессирующей гипергликемии натощак и, реже, в виде нарушений толерантности к углеводам. Как правило, повышение гликемии натощак в пределах 5,5–8 ммоль/л выявляется у детей и молодых взрослых, носит бессимптомный характер, не прогрессирует в течение длительного времени, не приводит к сосудистым осложнениям и не требует медикаментозной коррекции [12]. Данный тип диабета MODY может быть успешно компенсирован на фоне диетотерапии.

На момент выявления НУО все пациенты с MODY2 имели повышенный уровень гликемии натощак (5,7–9,2 ммоль/л), однако в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) (венозная плазма) у 32 (24,8%) пациентов базальный уровень гликемии был ниже 6,1 ммоль/л. Данный уровень гликемии во многом зависел от потребления пациентами углеводов, которое было ими значительно сокращено после выявления НУО. В ходе ПГТТ в 29 (22,5%) случаях уровень гликемии через 2 ч был в пределах нормы, в 4 (3,1%) случаях достигал диабетического уровня (11,9–13,5 ммоль/л), а в подавляющем количестве (n=96, 74,4%) диагностирована НТГ. Таким образом, патогномичные для MODY2 умеренная гипергликемия натощак и НТГ и в нашем исследовании были основными типами НУО у пациентов с MODY2. Ни у одного пациента в дебюте не отмечался кетоацидоз. На момент включения в исследование ИТ в среднесуточной дозе 0,2 ед/кг/сут (0,07; 0,4) получали 10 детей (7,7%), метформин (МФ) в дозе 500–2000 мг/сут – 13 пациентов (10,1%), остальные пациенты (82,2%) придерживались диеты. Стоит отметить, что МФ был рекомендован в основном группе пациентов, имевших избыточную массу тела и ожирение на момент выявления НУО. После молекулярно-генетического подтверждения диагноза MODY2 всем детям было рекомендовано соблюдение диеты с исключением легкоусвояемых углеводов с положительным клиническим эффектом и отсутствием ухудшений показателей HbA_{1c} в динамике (табл. 2).

Сахарный диабет типа **MODY3** обусловлен мутациями в гене ядерного фактора гепатоцитов 1 альфа (*HNF1A*), приводящими к дефекту в метаболизме инсулиновой секреции и/или снижению количества β-клеток ПЖ [13]. Ген *HNF1A* картирован на длинном плече 12 хромосомы, имеет 10 кодирующих экзонов и кодирующую последовательность 1893 пар нуклеотидов [14, 15]. Состоящий из 631 аминокислотных остатков регуляторный белок выступает в качестве гомеодомен-содержащего фактора транскрипции и экспрессируется в панкреатических β-клетках, печени, кишечнике, почках [16]. Свыше 400 различных мутаций в гене *HNF1A* обнаружено как в кодирующей последовательности, так и в промоторе [17], более 50% из которых приходится на долю миссенс-мутаций.

Нарушения углеводного обмена в случае MODY3 варьируют в широком диапазоне: от гипергликемии натощак до манифестного диабета. Если для MODY2 характерна гипергликемия натощак в пределах 5,6–8,3 ммоль/л, то при MODY3 уровень гликемии натощак может достигать диабетических значений, что ярко продемонстрировано и в нашем исследовании. Важно отметить, что нормальный базальный уровень гликемии не является достаточным диагностическим критерием исключения MODY3, и обязательным является проведение ПГТТ при подозрении

Таблица 2. Модификация терапии у пациентов с MODY2 после молекулярно-генетического подтверждения диагноза

Ген	Аминокислот- ная/нуклеотид- ная замена	Тип мутации	Локализация	Н/О	Терапия до МГИ	Терапия после МГИ
GCK	p.L20R	Миссенс	Экзон 2	О	Метформин 1000 мг/сут	Диета
GCK	p.M37T	Миссенс	Экзон 2	Н	Инсулин 0,18 ЕД/кг/сут	Диета
GCK	p.R43C	Миссенс	Экзон 2	О	Инсулин 0,23 ЕД/кг/сут	Диета
GCK	p.G44S	Миссенс	Экзон 2	О	Инсулин 0,2 ЕД/кг/сут	Диета
GCK	p.S76Y	Миссенс	Экзон 3	О	Инсулин 0,1 ЕД/кг/сут	Диета
GCK	p.T118I	Миссенс	Экзон 3	О	Метформин 1700 мг/сут	Диета
GCK	p.D124N	Миссенс	Экзон 4	О	Метформин 1500 мг/сут	Диета
GCK	p.F150Y	Миссенс	Экзон 4	О	Метформин 1000 мг/сут	Диета
GCK	p.A188T	Миссенс	Экзон 5	О	Инсулин 0,4 ЕД/кг/сут	Диета
GCK	p.R186L	Миссенс	Экзон 5	О	Метформин 750 мг/сут	Диета
GCK	p.C213R	Миссенс	Экзон 6	О	Метформин 1500 мг/сут	Диета
GCK	p.E242G	Миссенс	Экзон 6	Н	Метформин 1000 мг/сут	Диета
GCK	p.Y234H	Миссенс	Экзон 7	О	Инсулин 0,07 ЕД/кг/сут	Диета
GCK	p.E256K	Миссенс	Экзон 7	О	Метформин 1000 мг/сут	Диета
GCK	p.E256K	Миссенс	Экзон 7	О	Инсулин 0,17 ЕД/кг/сут	Диета
GCK	p.E256K	Миссенс	Экзон 7	О	Метформин 500 мг/сут	Диета
GCK	p.W257X	Нонсенс	Экзон 7	Н	Инсулин 0,15 ЕД/кг/сут	Диета
GCK	p.G299D	Миссенс	Экзон 8	О	Метформин 1000 мг/сут	Диета
GCK	p.G318R	Миссенс	Экзон 8	О	Метформин 1000 мг/сут	Диета
GCK	p.S340N	Миссенс	Экзон 8	Н	Метформин 500 мг/сут	Диета
GCK	c.1019+2T>C	Мутация сайта сплайсинга	Инtron 8	О	Метформин 2000 мг/сут	Диета
GCK	p.C382R	Миссенс	Экзон 9	О	Инсулин 0,4 ЕД/кг/сут	Диета
GCK	p.G385E	Миссенс	Экзон 9	Н	Инсулин 0,18 ЕД/кг/сут	Диета

Таблица 3. Модификация терапии у пациентов с MODY3 после молекулярно-генетического подтверждения диагноза

Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Тип мутации	Локализация	Н/О	Терапия до МГИ	Терапия после МГИ
c.51delC	p.E18SfsX4	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 1	О	МФ 1000 мг/сут	Глибенкламид 7,5 мг/сут
c.391C>T	p.R131W	Миссенс	Экзон 2	О	МФ 1000 мг/сут	Глибенкламид 5,25 мг/сут
c. 476G>A	p.R159Q	Миссенс	Экзон 2	О	Инсулин 0,4 ЕД/кг/сут	Глибенкламид 5,25 мг/сут
c.508C>G c.512G>A	p.Q170E; p.R171Q	Миссенс Миссенс	Экзон 2	Н О	Инсулин 0,2 ЕД/кг/сут	Гликлазид 60 мкг/сут
c.526+5G>A	-	Нарушение сплайсинга	Экзон 2	О	МФ 500 мг/сут	Гликлазид 60 мг/сут
c.607C>T	p.R203C	Миссенс	Экзон 3	О	Диета	Диета (не нуждался в терапии)
c.685C>T	p.R229X	Нонсенс	Экзон 3	О	Инсулин 0,3 ЕД/кг/сут	Гликлазид 30 мг/сут
c. 693G>A	p.T231T	Синонимичная мутация (нарушение сплайсинга)	Экзон 3	О	Инсулин 1,2 ЕД/кг/сут	Инсулин 1,2 ЕД/кг/сут
c.788G>A	p.R263H	Миссенс	Экзон 4	О	Диета	Диета (не нуждался в терапии)
c. 798C>A	p.N266K	Миссенс	Экзон 4	О	МФ 1000 мг/сут	Глибенкламид 7,5 мг/сут
c. 815G>A	p.R272H	Миссенс	Экзон 4	О	Диета	Диета (не нуждался в терапии)
c.824_826delAAG	p.E275del	Делеция без сдвига рамки считывания	Экзон 4	О	Инсулин 0,4 ЕД/кг/сут	Гликлазид 60 мг/сут
c.862delG	p.P291QfsX51	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 4	О	Инсулин 0,3 ЕД/кг/сут	Гликлазид 60 мг/сут
c.865dupC	p.G292RfsX25	Дупликация со сдвигом рамки считывания	Экзон 4	О	Инсулин 0,4 ЕД/кг/сут	Гликлазид 30 мг/сут
c.1012dupG	p.G339RfsX80	Дупликация со сдвигом рамки считывания	Экзон 5	Н	МФ 2000 мг/сут	Гликлазид 60 мг/сут
c.1061C>T	p.T354M	Миссенс	Экзон 5	О	Диета	Диета (не нуждался в терапии)
c.1136_1137delCT	p.P379RfsX39	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 6	О	Диета	Диета (не нуждался в терапии)
c.1137delT	p.V380SfsX4	Делеция со сдвигом рамки считывания	Экзон 6	О	Инсулин 0,05 ЕД/кг/сут	Гликлазид 60 мг/сут
c. 1813A>C	p.N605H	Миссенс	Экзон 10	Н	Инсулин 1,2 ЕД/кг/сут	Инсулин 1,2 ЕД/кг/сут (перевод на глибенкламид не успешен)

на данную форму диабета. Поскольку *HNF1A* экспрессируется и в почках, характерно снижение почечного порога для глюкозы, которое зачастую проявляет себя бессимптомной глюкозурией (ГУ). Данный симптом обусловлен дефектом натрийзависимого переносчика глюкозы *SGLT2* (белок *HNF1A* контролирует транскрипцию гена *SGLT2*) [18]. У 11 (57,9%) наших пациентов с MODY3 данный симптом в анамнезе присутствовал, у 6 на фоне нормогликемии. В этой связи важно еще раз подчеркнуть, что именно сочетание ГУ с нормогликемией или пограничной гликемией натощак (ПГН) у пациентов без заболеваний почек должно стать причиной обращения к эндокринологу и началом диагностического поиска. Вид терапии данного типа MODY в настоящее время не вызывает сомнений. Несмотря на то что пациенты с мутациями в гене *HNF1A*, по сравнению с другими типами MODY, наиболее чувствительны к гипогликемическому эффекту препаратов сульфонилмочевины (СМ) [19], по мере снижения инсулиновой секреции вероятно назначение ИТ.

Медиана уровня гликемии при манифестации среди пациентов с MODY3 с клинической картиной диабета ($n=4$) составила 19,5 ммоль/л (10; 3 ммоль/л), HbA_{1c} – 10,5% (7,7; 12,4%). Среди пациентов, у которых диабет диагностирован случайно, медиана уровня гликемии составила 10,7 ммоль/л (4,1; 18,5 ммоль/л), HbA_{1c} – 7,0% (5,1; 10,4%). На момент проведения МГИ ИТ получали 9 пациентов в дозе 0,48 ед/кг/сут (0,2; 1,2), МФ в дозе 500–1500 мг/сут 5 пациентов, без терапии находились 5 пациентов.

После молекулярно-генетического подтверждения диагноза 7 пациентов, получавших ИТ, и 5 пациентов, получавших МФ, были успешно переведены на патогенетическую терапию препаратами из группы СМ: 4 на глибенкламид в дозе 5,25–7,5 мг/сут, 8 – на гликлазид в дозе 30–60 мг/сут. ИТ продолжена у 2 пациентов с ранней диагностикой диабета в связи с высокой потребностью в инсулине (1,1–1,2 ЕД/кг/сут) и низким уровнем эндогенного инсулина (табл. 3).

Сахарный диабет **MODY1** обусловлен гетерозиготными мутациями в гене ядерного фактора гепатоцитов 4 альфа (*HNF4A*). Ген *HNF4A* локализован на хромосоме 20q13.12, состоит из 13 экзонов (экзоны 2–10 и экзоны альтернативного сплайсинга 1A 1B 1C и 1D) и кодирующей последовательности 465 пар нуклеотидов. *HNF4A* играет ключевую роль в развитии и дифференцировке, а также дальнейшем поддержании функционирования β -клеток поджелудочной железы и печени [20]. Распространенность данного подтипа составляет около 10% среди всех вариантов MODY. К настоящему времени описано более 100 мутаций в гене *HNF4A* в 173 семьях [17], среди которых преобладают миссенс- и нонсенс-мутации ($n=52$). Данный подтип характеризуется выраженной вариабельностью клинических проявлений – от асимптоматических нарушений до тяжелого диабета с развитием кетоза. Часто НУО выявляются на фоне ожирения. Как и в случае с MODY3, гипергликемия и снижение секреции инсулина у больных с MODY1 прогрессируют с течением времени, что приводит к необходимости лечения ПССП или инсулином (у 30–40% пациентов). Пациенты с MODY1 или MODY3 могут иметь полный спектр сосудистых осложнений сахарного диабета, особенно ретино- и нефропатии. Как при 1-м и 2-м типе диабета, микрососудистые осложнения у пациентов с MODY1 определяются степенью гликемического контроля [21]. Так, в нашем исследовании 1 пациент с MODY1 со стажем 7,9 лет имел диабетическую полинейропатию уже через 3 года после выявления НУО.

В гене *HNF4A* (MODY1) выявлено 8 мутаций у 9 (4,3%) пробандов: 1 новая мутация сайта сплайсинга (с.50–3delC) и 7 ранее описанных мутаций (см. табл. 1). Мутация с.439G>A p.V147I выявлена у двух неродственных пробандов и одного родителя, имеющего НУО. Мутация, затрагивающая 5'-нетранслируемую область, помимо пробанда, выявлена у сибса и родителя, также имеющих НУО. Наиболее часто мутации обнаружены в экзоне 1 ($n=3$), а в экзонах 3 и с 6-й по 12-ю мутации не обнаружены.

Подтверждение диагноза MODY1 с помощью МГИ позволило модифицировать схему лечения пациента с мутацией p.E13GfsX92, у которого еще до молекулярно-генетического подтверждения диагноза в связи с частыми эпизодами гипогликемии ИТ по интенсифицированной схеме (1 ед/кг/сут) была заменена на комбинированную терапию инсулином продленного действия Лантус (0,07 ед/кг/сут) и ПССП (Репаглинид 1,5 мг/сут), однако положительный эффект не был достигнут. Молекулярно-генетическое подтверждение MODY1 позволило полностью отменить ИТ, а на фоне Репаглинида в прежней дозе гипогликемии отсутствовали, и гликемия колебалась в пределах 4,4–5,9 ммоль/л.

Попытка перевода пациента с мутацией p.R112Q с ИТ по интенсифицированной схеме (0,22 ед/кг/сут) на ПССП оказалась безуспешной (колебания гликемии на ИТ – 5,6–12 ммоль/л, на ПССП – 6,4–17 ммоль/л).

Оба пациента с мутацией p.V147I в терапии не нуждались (гликемия одного пациента на фоне диеты 4,0–6,6 ммоль/л, другого – 5,3–9,1 ммоль/л). Также в терапии не нуждался пациент с мутацией p.D43G (гликемия в пределах 5,2–9,3 ммоль/л).

Пациент с мутацией, затрагивающей 5'-нетранслируемую область, а также пациенты с мутациями p.N5AfsX50, с.50–3delC, p.R67W приглашены на повторную госпитализацию с целью рассмотрения вопроса о модификации терапии с учетом диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное установление правильного диагноза является ключом к назначению адекватной терапии, оценке прогноза заболевания, проведению медико-генетического консультирования семьи. Генетический скрининг должен войти в рутинный алгоритм обследования при подозрении на наследуемый характер диабета, а генотип пациента, уточненный в ходе МГИ, должен быть положен в основу персонализированной терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ».

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

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание текста – Н.А. Зубкова, О.А. Гюева, А.Н. Тюльпаков; сбор материала, анализ полученных данных – Н.А. Зубкова, Ю.В. Тихонович, О.А. Гюева; проведение молекулярно-генетического исследования – В.М. Петров, Е.В. Васильев, А.Н. Тюльпаков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Baltimore D. Our genome unveiled. *Nature*. 2001;409(6822):814-816. doi: 10.1038/35057267.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860-921. doi: 10.1038/35057062.
- Peltonen L, McKusick VA. Genomics and medicine. Dissecting human disease in the postgenomic era. *Science*. 2001;291(5507):1224-1229. doi: 10.1126/science.291.5507.1224.
- Tuomi T, Santoro N, Caprio S, et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet*. 2014;383(9922):1084-1094. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62219-9.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Персонализированная терапия сахарного диабета: путь от болезни к больному. // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – №10. – С. 4-9. [Dedov II, Shestakova MV. Personalized therapy for diabetes mellitus: the path from disease to the patient. *Ter Arkh*. 2014;86(10):4-9. (in Russ.)]
- Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med*. 1974;43(170):339-357. PMID:4212169.
- Tattersall RB, Fajans SS, Arbor A. A Difference Between the Inheritance of Classical Juvenile-onset and Maturity-onset Type Diabetes of Young People. *Diabetes*. 1975;24(1):44-53. doi: 10.2337/diab.24.1.44.
- Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*. 1992;356(6365):162-164. doi: 10.1038/356162a0.
- Froguel P, Zouali H, Vionnet N, et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;328(10):697-702. doi: 10.1056/NEJM199303113281005.
- Schnyder S, Mullis PE, Ellard S, et al. Genetic testing for glucokinase mutations in clinically selected patients with MODY: a worthwhile investment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(23-24):352-356. doi: 2005/23/smw-11030.
- Lin HV, Accili D. Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. *Cell Metab*. 2011;14(1):9-19. doi: 10.1016/j.cmet.2011.06.003.
- Gill-Carey O, Shields B, Colclough K, et al. Finding a glucokinase mutation alters patient treatment. *Diabet Med*. 2007;24(Suppl 1):6.
- Shih DQ, Stoffel M. Dissecting the transcriptional network of pancreatic islets during development and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(25):14189-14191. doi: 10.1073/pnas.251558998.
- Stoffel M, Le Beau MM, Espinosa R, 3rd, et al. A yeast artificial chromosome-based map of the region of chromosome 20 containing the diabetes-susceptibility gene, MODY1, and a myeloid leukemia related gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(9):3937-3941. PMC39463.
- Vaxillaire M, Boccia V, Philippi A, et al. A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. *Nat Genet*. 1995;9(4):418-423. doi: 10.1038/ng0495-418.
- Pontoglio M, Barra J, Hadchouel M, et al. Hepatocyte nuclear factor 1 inactivation results in hepatic dysfunction, phenylketonuria, and renal Fanconi syndrome. *Cell*. 1996;84(4):575-585. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81033-8.
- Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, et al. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat*. 2013;34(5):669-685. doi: 10.1002/humu.22279.
- Pontoglio M, Prie D, Cheret C, et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep*. 2000;1(4):359-365. doi: 10.1093/embo-reports/kvd071.
- Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*. 2007;4(4):e118. doi: 10.1371/journal.pmed.0040118.
- Ryffel GU. Mutations in the human genes encoding the transcription factors of the hepatocyte nuclear factor (HNF)1 and HNF4 families: functional and pathological consequences. *J Mol Endocrinol*. 2001;27(1):11-29. doi: 10.1677/jme.0.0270011.
- Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*. 1998;41(4):467-473. doi: 10.1007/s001250050931.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Зубкова Наталья Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения наследственных эндокринопатий [Natalia A. Zubkova, MD, PhD]; адрес: ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, 117036, Москва, Россия [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; e-mail: zunata2006@yandex.ru; eLibrary SPIN: 5064-9992; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1346-7545>.

Тюльпачев Анатолий Николаевич, д.м.н., заведующий отделением наследственных эндокринопатий [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD]; e-mail: ant@endocrincentr.ru; eLibrary SPIN: 8396-1798; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>.

Гюева Олеся Анатольевна – аспирант [Olesya A. Gioeva, MD]; e-mail: olesyasogma@mail.ru; eLibrary SPIN 4994-4126; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9189-4596>.

Тихонович Юлия Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник [Yulia V. Tikhonovich, MD, PhD]; e-mail: yuliatikhonovich@mail.ru; eLibrary SPIN: 6492-6790; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7747-6873>

Васильев Евгений Витальевич, к.б.н. [Evgeny V. Vasiliev, PhD]; e-mail: vas-evg@yandex.ru; eLibrary SPIN-код: 5767-1569; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1107-362X>

Петров Василий Михайлович, к.х.н. [Vasily M. Petrov, PhD]; E-mail: petrov.vasily@gmail.com; eLibrary SPIN-код: 4358-2147; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0520-9132>.

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; e-mail: dedov@endocrincentr.ru; eLibrary SPIN: 5873-2280; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>.

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 15.05.2017. Одобрена к публикации: 20.06.2017

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., Петров В.М., Васильев Е.В., Тюльпачев А.Н., Дедов И.И. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах GCK, HNF1A, HNF4A // World Journal of Personalized Medicine. – 2017. – Т. 1. – №1. – С.40-48. doi: 10.14341/wjpm9298

TO CITE THIS ARTICLE:

Zubkova NA, Gioeva OA, Tikhonovich YV, Petrov VM, Vasiliev EV, Tyulpakov AN, Dedov II. Genotype-based personalized correction of glycemic control in patients with MODY due to mutations in GCK, HNF1A and HNF4A genes. *World Journal of Personalized Medicine*. 2017;1(1):40-48. doi: 10.14341/wjpm9298