

DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-430-437  
EDN: HUEFEI

УДК 616.43



**К.А. Айтбаев<sup>1</sup>, И.Т. Муркамилов<sup>\*2,3</sup>, Ж.А. Муркамилова<sup>3</sup>,  
В.В. Фомин<sup>4</sup>, И.О. Кудайбергенова<sup>2</sup>, Ф.А. Юсупов<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

<sup>2</sup> — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

<sup>3</sup> — ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

<sup>4</sup> — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>5</sup> — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МОНОГЕННЫХ ФОРМ САХАРНОГО ДИАБЕТА: В ФОКУСЕ MODY-ДИАБЕТ

**K.A. Aitbaev<sup>1</sup>, I.T. Murkamilov<sup>\*2,3</sup>, Zh.A. Murkamilova<sup>3</sup>,  
V.V. Fomin<sup>4</sup>, I.O. Kudaibergenova<sup>2</sup>, F.A. Yusupov<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> — Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>2</sup> — I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>3</sup> — SEI HPE Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>4</sup> — FSAEI HE First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia.

<sup>5</sup> — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

## Diagnosis and Treatment of Monogenic Forms of Diabetes Mellitus: Focus on Mody-Diabetes

### Резюме

Диабет зрелого возраста у молодых (MODY) является наиболее распространенной формой моногенного диабета, возникающего в результате мутации одного гена. Он характеризуется легкой гипергликемией, аутосомно-доминантным типом наследования, ранним началом диабета (<25 лет), сохранением эндогенной секреции инсулина, а также наличием подтипов, различающихся клинически и генетически. В настоящее время идентифицировано 14 подтипов MODY, отличающихся частотой возникновения, клиническими особенностями, тяжестью диабета и связанными с ним осложнениями, а также ответом на лечение. Этот тип диабета, зачастую некорректно диагностируется как сахарный диабет типа 1 или типа 2. Причина тому — клиническое сходство с другими типами диабета, высокая стоимость и ограниченный доступ к генетическому тестированию, а также недостаточная осведомленность клиницистов. В результате несвоевременной диагностики пациенты не получают надлежащего эффективного лечения, отличного от терапии диабета 1 и 2 типов. Цель данного обзора — повысить осведомленность клиницистов о MODY-диабете, акцентировав внимание на обновленной информации о методах диагностики и лечения 14 подтипов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет зрелого возраста у молодых; сахарный диабет; генетическое тестирование; генные мутации; *HNFI1A*; глюкокиназа (*GCK*)

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.02.2022 г.

Принята к публикации 18.05.2022 г.

**Для цитирования:** Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А. и др. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МОНОГЕННЫХ ФОРМ САХАРНОГО ДИАБЕТА: В ФОКУСЕ MODY-ДИАБЕТ. Архив внутренней медицины. 2022; 12(6): 430-437. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-430-437. EDN: HUEFEI

\*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

\*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

## Abstract

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) is the most common form of monogenic diabetes resulting from a single gene mutation. It is characterized by mild hyperglycemia, autosomal dominant inheritance, early onset diabetes (<25 years), persistence of endogenous insulin secretion, and clinically and genetically distinct subtypes. Currently, 14 subtypes of MODY have been identified, differing in incidence, clinical features, severity of diabetes and associated complications, and response to treatment. This type of diabetes is mostly misdiagnosed as type 1 or type 2 diabetes mellitus due to clinical similarities to other types of diabetes, high cost and limited access to genetic testing, and lack of clinician awareness. As a result, thousands of patients do not receive proper treatment. Accurate diagnosis would allow for more effective therapeutic treatments other than those used for type 1 and type 2 diabetes. The purpose of this review is to raise clinicians' awareness of MODY diabetes by focusing on updated information on methods for diagnosing and treating its 14 subtypes.

**Key words:** Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY); diabetes; genetic testing; gene mutations; HNF1A; glucokinase (GCK)

## Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.02.2022

Accepted for publication on 18.05.2022

**For citation:** Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Zh.A. et al. Diagnosis and Treatment of Monogenic Forms of Diabetes Mellitus: Focus on Mody-Diabetes. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 430-437. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-430-437. EDN: HUEFEI

ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, К-АТФ — АТФ-чувствительные калиевые каналы, ПАП — пероральные антидиабетические препараты, ПСМ — производные сульфонилмочевины, СОД — супероксиддисмутаза, ABC8 — ATP binding cassette subfamily C member 8, APPL1 — Adaptor protein, phosphotyrosine, interacting with PH domain and leucine Zipper 1, ATP — Binding cassette subfamily C member 8, BLK — B-cell Lymphocyte Kinase, CEL — Carboxyl ester lipase, GCK — Glucokinase, GLP-1 — Ras — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1, GLUT2 — Glucose transporter 2, HbA1c — Glycated hemoglobin, hemoglobin A1c, HNF — Hepatic nuclear factor, HNF1A — Hepatocyte nuclear factor 1-α, INS — Insulin, KCNJ11 — K<sup>+</sup> channel subfamily J member 11, KLF11 — Krueppel-like factor 11, MODY — Maturity-Onset Diabetes of the Young, NEUROD1 — Neurogenic differentiation factor 1, NF-κB — Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, PAX4 — Paired box 4, PDX1 — Pancreatic and duodenal homeobox 1, PND — Permanent neonatal diabetes, RCAD — Renal cysts and diabetes, SUR1 — Sulfonylurea receptor -1

## Введение

Диабет зрелого возраста у молодых (MODY, Maturity-Onset Diabetes of the Young) — необычная форма сахарного диабета, возникающая в результате мутаций одного гена [1]. MODY характеризуется дисфункцией β-клеток; началом в молодом возрасте (до 25 лет); аутосомно-доминантным наследованием; мягким течением, не требующим инсулинотерапии или с небольшой потребностью в инсулине, в большинстве случаев — высокой чувствительностью к производным сульфонилмочевины (ПСМ); наличием подтипов, различающихся клинически и генетически; отсутствием инсулинорезистентности [2]. В отношении последнего из перечисленных признаков MODY, т.е. отсутствия инсулинорезистентности, мнения исследователей расходятся. Так, по данным Mohan V. et al. (1987), инсулинорезистентность у пациентов с MODY не только присутствует, но и выражена даже в большей степени, чем у лиц с классическим инсулиннезависимым диабетом [3]. По-видимому, дефектные гены имеют решающее значение для развития, функционирования и регуляции β-клеток и поэтому могут вызывать нарушения в толерантности тканей к глюкозе и секреции инсулина.

В зависимости от вовлечённых генов, MODY подразделяется на несколько подтипов и клинических фенотипов. К настоящему времени идентифицировано и охарактеризовано 14 подтипов MODY, каждый из которых вызывается отдельной генной мутацией (таблица) [4]. Эти подтипы различаются по мутации гена, возрасту дебюта заболевания, лечению и характеру гипергликемии. Среди всех 14 подтипов MODY, причиной более чем

в 95 % случаев болезни являются мутации ядерного фактора гепатоцитов 1-α (HNF1A, hepatocyte nuclear factor 1-α), глюкокиназы (GCK, glucokinase), HNF4A и HNF1B; другие мутации встречаются редко и необычны для европеоидной популяции [5]. Все известные мутации, лежащие в основе MODY, различаются по распространенности, клиническим особенностям, тяжести диабета и связанных с ним осложнений, а также реакции на лечение. Каждая мутация кодирует белки, участвующие в гомеостазе глюкозы β-клеток поджелудочной железы [6].

## Диагностика MODY

Прогресс в генетическом тестировании, которому способствовала разработка новых методов (например, секвенирование нового поколения) и повышение доступности центров генетического тестирования, позволяет клиницистам устанавливать правильный молекулярный диагноз, тем самым избегая ошибочного диагноза сахарного диабета 1 типа (СД1) или 2 типа (СД2) [7]. Кроме того, некоторые внепанкреатические признаки могут быть использованы в качестве маркеров специфических подтипов MODY (например, наличие макросомии и неонатальной гипогликемии при подтипе HNF4A-MODY или почечных кист при подтипе HNF1B-MODY). Следует также знать, что одни подтипы MODY характеризуются стабильным уровнем глюкозы в крови на протяжении всей жизни пациента, другие — прогрессирующим ухудшением секреции инсулина и контроля уровня глюкозы, а третьи предрасположены к развитию микро- и макрососудистых осложнений.

**Таблица.** Совокупные данные о подтипах MODY (названия генов, их локализация и клинические признаки)  
**Table.** Aggregate data on MODY subtypes (gene names, their localization and clinical signs)

Подтип/ Subtype	Название гена/ Gene name	Лocus/ Locus	Клинические признаки/ Clinical signs	Источник/ Source
1	<i>HNF4A</i>	20q13.12	Легкая гипергликемия натощак и после приема пищи, чувствительность к производным сульфонилмочевины, низкий уровень аполиппротеинов и триглицеридов, неонатальная макросомия, неонатальные гипогликемические события Mild fasting and postprandial hyperglycemia, sensitivity to sulfonylurea derivatives, low levels of apolipoproteins and triglycerides, neonatal macrosomia, neonatal hypoglycemic events	[6]
2	<i>GCK</i>	7p13	Легкая гипергликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, HbA1c обычно составляет 7,3-7,5 % Mild fasting hyperglycemia, impaired glucose tolerance, HbA1c typically 7.3-7.5 %	[6]
3	<i>HNF1A</i>	12q24.31	Сниженный почечный порог для глюкозурии, чувствительность к производным сульфонилмочевины, транзиторная неонатальная гиперинсулинемическая гипогликемия Decreased renal threshold for glucosuria, sensitivity to sulfonylurea derivatives, transient neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia	[17]
4	<i>PDX1</i>	13q12.2	Агенезия поджелудочной железы, перманентный неонатальный диабет у гомозигот Pancreatic agenesis, permanent neonatal diabetes in homozygotes	[5]
5	<i>HNF1B</i>	17q12	Характеризуется поражением почек и развитием аномалий мочеполовой системы у представителей женского пола, дисфункцией экзокринной части поджелудочной железы, гиперурикемией It is characterized by kidney damage and the development of anomalies of the genitourinary system in females, dysfunction of the exocrine part of the pancreas, hyperuricemia	[53]
6	<i>NEUROD1</i>	2q31.3	Характеризуется ожирением и инсулиновой резистентностью, неонатальным диабетом, детским или диабетом зрелого возраста, неврологическими аномалиями Characterized by obesity and insulin resistance, neonatal diabetes, childhood or adult-onset diabetes, neurological abnormalities	[11,19]
7	<i>KLF11</i>	2p25.1	Ассоциирован с развитием злокачественного новообразования в поджелудочной железе Associated with the development of malignant neoplasm in the pancreas	[11]
8	<i>CEL</i>	9q34.13	Ассоциирован с эндокринной и экзокринной дисфункциями поджелудочной железы, липоматозом и фиброзом Associated with endocrine and exocrine pancreatic dysfunction, lipomatosis, and fibrosis	[11]
9	<i>PAX4</i>	7q32.1	Данный ген кодирует фактор транскрипции, который необходим для развития и выживания β-клеток, продуцирующих инсулин This gene encodes a transcription factor that is essential for the development and survival of insulin-producing β-cells	[11]
10	<i>INS</i>	11p15.5	Ассоциирован с неонатальным диабетом Associated with neonatal diabetes	[53]
11	<i>BLK</i>	8p23.1	Способствует контролю бета-сигналов Helps control beta signals	[53]
12	<i>ABCC8</i>	11p15.1	Ассоциирован с почечным диабетом Associated with renal diabetes	[53]
13	<i>KCNJ11</i>	11p15.1	Ассоциирован с почечным диабетом Associated with renal diabetes	[53]
14	<i>APPL1</i>	3p14.3	Ассоциирован с синдромом Вольфрама Associated with Wolfram syndrome	[53]

**Примечания:** *GCK*: Glucokinase (глюкокиназа); *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*: Hepatic nuclear factor alpha/beta (ядерный фактор гепатоцитов альфа/бета); *PDX1*: Pancreatic and duodenal homeobox 1 (панкреатический и дуоденальный гомеобокс 1); *NEUROD1*: Neurogenic differentiation factor 1 (фактор нейрогенной дифференцировки 1); *KLF11*: Krueppel-like factor 11 (круппелеподобный фактор 11); *CEL*: Carboxyl ester lipase (карбоксиэфирная липаза); *PAX4*: Paired box 4 (парный бокс 4); *INS*: Insulin (инсулин); *BLK*: B-cell Lymphocyte Kinase (тирозин-протеинкиназа); *ABCC8*: ATP binding cassette subfamily C member 8 (АТФ-связывающая кассета подсемейства С члена 8); *KCNJ11*: K+ channel subfamily J member 11 (K+ канал подсемейства J члена 11); *APPL1*: Adaptor protein, phosphotyrosine, interacting with PH domain and leucine Zipper 1 (адапторный белок, фосфотирозин, взаимодействующий с PH доменом и лейциновой молнией 1)  
**Notes:** *GCK*: Glucokinase (glucokinase); *HNF1A*, *HNF4A*, *HNF1B*: Hepatic nuclear factor alpha/beta (hepatocyte nuclear factor alpha/beta); *PDX1*: Pancreatic and duodenal homeobox 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1); *NEUROD1*: Neurogenic differentiation factor 1 (neurogenic differentiation factor 1); *KLF11*: Krueppel-like factor 11 (Krueppel-like factor 11); *CEL*: Carboxyl ester lipase; *PAX4*: Paired box 4 (paired box 4); *INS*: Insulin (insulin); *BLK*: B-cell Lymphocyte Kinase (tyrosine protein kinase); *ABCC8*: ATP binding cassette subfamily C member 8; *KCNJ11*: K+ channel subfamily J member 11 (K+ channel subfamily J member 11); *APPL1*: Adapter protein, phosphotyrosine, interacting with PH domain and leucine Zipper 1

MODY можно отличить от других типов сахарного диабета в зависимости от возраста, в котором заболевание впервые проявилось. Однако следует учитывать, что подтипы MODY с разным возрастом дебюта, низкой пенетрантностью или атипичными проявлениями могут не соответствовать диагностическим критериям заболевания [8]. Кроме того, в то время как семейный анамнез диабета в значительной степени указывает на MODY, некоторые мутации в генах, связанных с MODY, могут возникать с высокой частотой и у людей без семейного анамнеза диабета [9].

Согласно рекомендациям по диагностике MODY, генетическое тестирование должно проводиться у лиц с диагнозом диабета в молодом возрасте (25 лет), а также у лиц с семейным анамнезом диабета, признаками секреции эндогенного инсулина, определяемыми уровнями С-пептида, и отрицательными результатами антител [10]. Прямое секвенирование с чувствительностью, близкой к 100 %, и методы секвенирования нового поколения могут успешно использоваться для выявления мутаций гена MODY [1]. Согласно модели, предложенной Shields B.M. et al. (2010), дебют в возрасте до 30 лет является важным дифференцирующим фактором между MODY и СД 2 типа, в то время как наличие диабета у родителей увеличивает в 23 раза вероятность изменения ранее поставленного диагноза СД 1 типа на диагноз MODY в более поздние сроки [5].

## Значение диагноза MODY

Пациентам с MODY часто ошибочно ставят диагноз СД1 или СД2, что обуславливает некорректное лечение [11]. Причина — не только перекрывающиеся клинические признаки, часто встречающиеся при сахарном диабете, имеют значение также высокая стоимость и ограниченный доступ генетического тестирования, а также недостаточная осведомленность клиницистов. Точная диагностика MODY и его подтипов имеет решающее значение для пациентов и их семей, позволяя выбрать оптимальную стратегию лечения, значительно отличающуюся от тактики при СД1 и СД2 [4]. Так, пациенты, получавшие лечение от СД1, могут перейти на пероральные препараты (например, ПСМ), что улучшит их качество жизни и гликемический контроль [12]. Аналогично пациенты с HNF1A-MODY (MODY 3) и HNF4A-MODY (MODY 1) могут избежать ненужной инсулинотерапии, поскольку, как показали исследования, оптимальным выбором являются пероральные препараты сульфонилмочевины [13]. Диагноз MODY — ключ к предоставлению точного консультирования в отношении прогнозируемого клинического исхода, генетического скрининга членов семьи [14].

## Подтипы MODY и их лечение

**HNF4A-MODY (MODY 1).** MODY 1 вызывается мутацией гена ядерного фактора гепатоцитов 4A (*HNF4A*), который экспрессируется преимущественно в печени, а также в поджелудочной железе и почках. Ген *HNF4A* регулирует экспрессию генов, участвующих в метаболизме липидов и глюконеогенезе в печени

[15]. Мутации в гене *HNF4A*, связанные с аутосомно-доминантным наследованием, приводят к снижению продукции инсулина [16]. Гетерозиготные мутации в этом гене вызывают дисфункцию  $\beta$ -клеток, нарушения в стимулированной глюкозой секреции инсулина, а также способствуют развитию атерогенной дислипидемии [16]. При MODY 1 может наблюдаться макросомия плода, преходящая неонатальная гиперинсулинемическая гипогликемия, прогрессирующее развитие гипергликемии и начало сахарного диабета в позднем подростковом возрасте или к 25 годам [17]. В течение первого десятилетия жизни у пациентов с MODY 1 наблюдается нормальная толерантность к глюкозе [15]. Во время постановки диагноза и на ранних стадиях заболевания пациенты с MODY 1 могут контролировать свою гликемию исключительно с помощью диеты, хотя имеют повышенный постпрандиальный уровень глюкозы после употребления продуктов, богатых углеводами [18]. Однако у большинства пациентов функция  $\beta$ -клеток со временем ухудшается, что требует фармакологического лечения [19]. Лица с HNF4A-MODY чувствительны к сульфонилмочевине [19] и лучше всего лечатся низкими дозами данного соединения, а не инсулином [12]. Однако на поздних стадиях заболевания или во время беременности обычно требуется инсулинотерапия [15].

**GCK-MODY (MODY 2).** Глюкокиназа (GCK, Glucokinase), также известная как гексокиназа IV или D, принадлежит к семейству гексокиназ. Ген GCK играет важную роль в стимулированной глюкозой секреции инсулина в поджелудочной железе, способствуя, в то же время, поглощению глюкозы и превращению её в гликоген в печени [20,21]. Мутации гена GCK лежат в основе возникновения MODY 2 [21] и, как было показано, вызывают аномальную чувствительность  $\beta$ -клеток к глюкозе, что способствует развитию более высокого порога для инициации секреции инсулина, стимулируемой глюкозой. Уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) обычно составляют менее 7,3–7,5 %. Подавляющее большинство пациентов с MODY 2 имеют слегка повышенный уровень глюкозы в плазме натощак, при этом постпрандиальная гипергликемия отсутствует, что свидетельствует о производстве достаточного количества инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови после еды [19]. Пациенты с подтвержденным GCK-MODY не нуждаются в лечении, кроме диетических рекомендаций, поскольку их долгосрочные результаты сопоставимы с таковыми у здоровых людей [20]. Однако инсулин следует вводить во время беременности, чтобы снизить риск развития макросомии плода [22]. Генотип плода не всегда известен и поэтому для определения роста можно использовать серийные ультразвуковые измерения. Если есть признаки увеличения окружности живота на серийных УЗИ, то можно предполагать, что плод не имеет мутации GCK и материнскую гипергликемию в данном случае нужно лечить для снижения риска макросомии. Если признаков ускоренного роста не обнаружено, то есть основания полагать, что плод унаследовал мутацию гена GCK, и материнскую гипергликемию, в этой связи, не лечат [23].



**HNFI1A-MODY (MODY 3).** MODY 3 является распространенным вариантом диабета зрелого типа у молодых и вызывается мутациями гена *HNFI1A* [20]. Ген *HNFI1A* обнаружен в печени, почках, кишечнике и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и, как было показано, контролирует экспрессию генов инсулина в зрелых  $\beta$ -клетках, а также генов транспорта глюкозы GLUT2 [4]. Мутации гена *HNFI1A* могут вызывать нарушения процессов димеризации, что, в свою очередь, приводит к нарушениям метаболизма углеводов и развитию сахарного диабета. HNF1A-MODY демонстрирует гликемический паттерн, который включает умеренную гипергликемию натощак и чрезвычайно высокий уровень глюкозы после введения глюкозы [15]. HNF1A-MODY характеризуется преходящей неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией, прогрессирующей гипергликемией на протяжении всего детства и началом сахарного диабета в возрасте 25 лет [17]. Секреция инсулина постепенно снижается у пациентов с HNF1A-MODY, при этом контроль уровня глюкозы со временем ухудшается и требует лечения. Кроме того, у 63 % пациентов диабет развивается в возрасте до 25 лет, у 79 % — до 35 лет и у 96 % — до 55 лет [15]. Лечение пациентов с HNF1A-MODY проводят в зависимости от их возраста и уровня HbA1c [24]. Сначала HNF1A-MODY лечат низкодозовой диетой и препаратами сульфонилмочевины, но на более поздних стадиях заболевания или во время беременности требуется введение инсулина [15]. Было показано, что агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1 Ras) эффективно контролируют HNF1A-MODY [25].

**PDX1-MODY (MODY 4).** Панкреатический и дуоденальный гомеобокс 1 (PDX1, pancreatic and duodenal homeobox 1) представляет собой транскрипционный фактор, содержащий гомеодомен, который регулирует экспрессию гена инсулина и развитие поджелудочной железы [20]. PDX1-MODY — это редкий тип MODY, вызванный гетерозиготными мутациями в гене *PDX1*, который важен для регуляции генов, кодирующих ферменты глюкагона, инсулина, переносчика глюкозы 2 (GLUT2) и глюкокиназы (GCK) [26]. Ген *PDX1* действует как главный переключатель гормональной и ферментативной функций поджелудочной железы [27]. Гетерозиготные мутации гена *PDX1* могут приводить к нарушению секреции инсулина, тогда как гомозиготные мутации вызывают перманентный неонатальный диабет (PND, permanent neonatal diabetes) и экзокринную недостаточность поджелудочной железы [28]. Пациенты с PDX1-MODY имеют диабет 2 типа с ранним началом и без экстрапанкреатического поражения. В клинических случаях была показана эффективность метформина [29] и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [30]. Диета, пероральные антидиабетические препараты (ПАП) и инсулин — все это варианты лечения лиц с MODY 4 [15].

**HNFI1B-MODY (MODY 5).** MODY 5 — редкий тип заболевания, вызванный мутациями гена ядерного фактора гепатоцитов 1B (*HNFI1B*) [20]. *HNFI1B* является транскрипционным фактором надсемейства

транскрипционных факторов, содержащих гомеодомен, и обнаруживается в широком диапазоне тканей, таких как печень, кишечник, желудок, легкие и поджелудочная железа [15,20]. Он участвует во многих процессах, включая развитие нефрона и эмбриональной поджелудочной железы [31]. Пациенты с HNF1B-MODY часто имеют значительные гистологические аномалии, такие как синдром почечных кист и диабета (RCAD, renal cysts and diabetes). При HNF1B-MODY наблюдаются переменные мультисистемные фенотипы с широким спектром панкреатических и внепанкреатических клинических проявлений [15]. Тяжелое заболевание почек возникает в результате мутаций в гене *HNFI1B*, которое может появиться до нарушения толерантности к глюкозе [32]. MODY 5 может вызывать такие осложнения, как вагинальная аплазия, рудиментарная матка, гипергликемия, подагра и снижение массы тела при рождении (900 г) [31]. Поскольку пациенты с HNF1B-MODY демонстрируют резистентность печени к инсулину [12] и неэффективность терапии сульфонилмочевиной, то может потребоваться раннее введение инсулина [33].

**NEUROD1-MODY (MODY 6).** Фактор нейrogenной дифференцировки 1 (NEUROD1, Neurogenic differentiation 1) является фактором транскрипции со структурой основной петли и спирали, который экспрессируется в нейронах и клетках поджелудочной железы. NEUROD1 необходим для развития поджелудочной железы и нейронов, влияя на морфологию поджелудочной железы и дифференцировку нейронов [34]. NEUROD1 играет роль в активации транскрипции инсулина путем связывания и активации промоторов рецептора сульфонилмочевины 1 (SUR1), GCK и PAX6 (белок, родственный каталитической субъединице глюкозо-6-фосфатазы) [15]. Мутации в гене *NEUROD1* приводят к развитию MODY 6 [20], а при гетерозиготных мутациях этого гена развивается дисфункция  $\beta$ -клеток [35]. Хотя инсулинотерапия является распространенным вариантом лечения, всё же следует помнить, что пациенты с MODY 6 имеют диабет с неполной пенетрантностью. Данное обстоятельство объясняет возможность получения пользы как от ПАП, так и от диеты у половины пациентов с MODY 6 [36].

**KLF11-MODY (MODY 7).** Крупноподобный фактор 11 (KLF11, Krueppel-like factor 11)-MODY возникает в результате гетерозиготных мутаций гена *KLF11*. Ген *KLF11* кодирует фактор транскрипции из семейства KLF/Sp1, обнаруженный во всех тканях человека [20,37]. KLF11 регулирует экспрессию поглотителей свободных радикалов, таких как каталаза и супероксиддисмутаза (СОД), необходимых для функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [20,34]. Гетерозиготные мутации в гене *KLF11* приводят, в конечном итоге, к дисфункции  $\beta$ -клеток и нарушению секреции инсулина [37]. KLF11-MODY — это тип диабета, который проявляется в раннем возрасте и лечится либо ПАП, либо инсулином [15].

**CEL-MODY (MODY 8).** MODY 8 вызывается мутациями в гене карбоксиэфирной липазы (CEL, carboxyl

ester lipase), который регулирует экзокринную и эндокринную функции поджелудочной железы. Данный ген обычно обнаруживается в молочных железах и ацинарной ткани поджелудочной железы [20,38]. CEL важна для младенцев, поскольку способствует перевариванию молока и гидролизу пищевых эфиров в двенадцатиперстной кишке [39]. Гетерозиготные мутации в гене CEL связаны с ранней атрофией поджелудочной железы и последующей экзокринной недостаточностью, липоматозом поджелудочной железы и эндокринной дисфункцией, вызванной неправильным фолдингом карбоксиэфирной липазы и цитотоксической агрегацией [38]. CEL-MODY проявляется как сахарный диабет взрослых. Инсулин, по-видимому, является наиболее подходящим средством для лечения MODY 8; тем не менее, пероральные антидиабетические препараты также могут быть использованы [15, 38].

**PAX4-MODY (MODY 9).** Развитие MODY 9 происходит в результате гетерозиготных мутаций в гене парного бокса 4 (PAX4, paired box 4), который кодирует фактор транскрипции, необходимый для образования, дифференцировки, развития и выживания  $\beta$ -клеток, продуцирующих инсулин [15,20]. На ранних стадиях эмбрионального развития PAX4 экспрессируется в эндокринных промоторных клетках, а затем в  $\beta$ -клетках [40]. Склонный к кетозу диабет был связан с мутациями в гене PAX4 [41]. На ранних стадиях пациентов с MODY 9 лечат диетическими средствами или ПАП [42]. Однако на более поздних стадиях заболевания пациентам может потребоваться введение инсулина [43].

**INS-MODY (MODY 10).** Ген *инсулина* (INS, insulin) кодирует проинсулин, а его мутация может привести к первичным дефектам ядерного фактора каппа-би (NF- $\kappa$ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [20]. Гетерозиготные генные мутации в гене INS приводят к MODY 10, который характеризуется уменьшением массы  $\beta$ -клеток, постепенным снижением секреции инсулина и сахарным диабетом с переменным началом. Хотя доминантные мутации неправильной укладки в гене INS являются частой причиной изолированного перманентного неонатального диабета, возраст начала заболевания варьирует [44]. Эти мутации приводят к тяжелому дефекту фолдинга, аномальному ответу на развернутые белки и апоптозу  $\beta$ -клеток [45]. Во время постановки диагноза для лечения пациентов с MODY можно использовать диету или ПАП, но в конечном итоге, пациенты становятся инсулинозависимыми [44].

**BLK-MODY (MODY 11).** MODY 11 вызывается гетерозиготными мутациями гена *тирозин-протеинкиназы* (BLK, B-cell Lymphocyte Kinase). Ген BLK, принадлежащий к семейству протоонкогенов SRC, кодирует белок-рецептор тирозина, который стимулирует  $\beta$ -клетки к продукции и секреции инсулина [20]. Ген BLK экспрессируется в  $\beta$ -клетках и необходим для тимопоэза в незрелых Т-клетках [46]. BLK-MODY имеет неполную пенетрантность, поэтому не у всех носителей развивается диабет. Гетерозиготные мутации в этом

гене снижают экспрессию и/или активность BLK, что приводит к дефициту PDX1 и NKX 6.1, нарушению секреции инсулина, стимулируемой глюкозой, и снижению массы  $\beta$ -клеток [47]. Считается, что факторы окружающей среды и генетические факторы играют роль в развитии BLK-MODY, а наиболее важным, вызывающим гипергликемию, является избыточная масса тела [48]. На гипергликемию также может влиять беременность [49]. Хотя инсулин требуется подавляющему большинству пациентов, некоторых можно лечить с помощью диеты или ПАП [15].

**ABCC8-MODY (MODY 12).** В основе MODY 12 лежат гетерозиготные мутации гена *АТФ-связывающей кассеты подсемейства С-члена 8* (ABCC8, ATP binding cassette subfamily C member 8), который кодирует рецептор сульфонилмочевины 1 (SUR1), субъединицу АТФ-чувствительного калиевого (K-АТФ) канала, обнаруженного в мембранах  $\beta$ -клеток [20,34]. ABCC8 отвечает за секрецию инсулина, который контролирует уровень сахара в крови [50]. Мутации гена ABCC8 могут приводить к врожденному гиперинсулинизму, который может быть вызван доминантно унаследованными инактивирующими мутациями. Кроме того, мутации гена ABCC8 (активирующие или рецессивные мутации потери функции гена) могут вызвать развитие перманентного или транзиторного неонатального диабета [50]. У большинства пациентов с MODY 12 ошибочно диагностируют диабет другого типа и неправильно лечат инсулином, что приводит к плохому контролю и эпизодам гипогликемии [15]. Rafiq M. et al. (2008) предполагают, что в зрелом возрасте все носители мутации ABCC8 могут быть переведены на препараты сульфонилмочевины [51].

**KCNJ11-MODY (MODY 13).** MODY 13 вызывается гетерозиготными мутациями в гене *KCNJ11*, который кодирует белок Kir6.2 — одну из субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов, регулирующих поток ионов калия через клеточную мембрану в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и выполняющих важную роль в регуляции секреции инсулина, стимулированной глюкозой [4]. Эта генная мутация вызывает развитие тяжёлых состояний, таких как инактивация калиевых каналов из-за нарушения взаимодействия субъединиц. Было обнаружено, что данное нарушение связано с мутациями Arg301, которые обычно приводят к гиперинсулинизму и, возможно, неонатальному диабету [34]. Пациентов с KCNJ11-MODY лучше всего лечить высокими дозами сульфонилмочевины в течение длительного периода времени [15].

**APPL1-MODY (MODY 14).** MODY 14 — это редкий подтип, вызванный мутациями в адапторном белке, *фосфотирозине* и гене *лейциновой молнии 1* (APPL1, adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1), который регулирует пролиферацию клеток и взаимодействие между сигнальными путями адипонектина и инсулина [52]. Гетерозиготные мутации с потерей функции в этом гене приводят к нарушению секреции инсулина в ответ на

стимуляцию глюкозой и снижению выживаемости  $\beta$ -клеток [52]. Мутации *APPL1* могут вызывать апоптоз в тканях с высокой экспрессией; сверхэкспрессия вызывает дисморфические фенотипы и задержку развития [52]. Диета, пероральные антидиабетические препараты и инсулин — все это возможные методы лечения *APPL1*-MODY [15].

## Выводы

MODY — это редкий тип сахарного диабета, что во многих случаях приводит к несвоевременной диагностике пациентов. В результате пациенты часто получают неэффективное лечение, что может усугубить течение заболевания. Молекулярная диагностика имеет решающее значение для определения оптимальной тактики у большинства пациентов с MODY. Клиницистам целесообразно знать о патогенезе и биомаркерах MODY, поскольку эта информация имеет решающее значение для верификации диагноза, индивидуального ведения пациентов и семейного скрининга.

### Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

**Айтбаев К.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): редактирование текста

**Муркамилов И.Т.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): анализ полученных данных, написание текста

**Муркамилова Ж.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): сбор материала, анализ результатов

**Фомин В.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): разработка концепции и дизайна

**Кудайбергенова И.О.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): редактирование текста

**Юсупов Ф.А.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): сбор материала

### Contribution of Authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

**Aitbaev K.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>): text editing

**Murkamilov I.T.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): analysis of the received data, writing text

**Murkamilova Zh.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): collection of material, analysis of the data

**Fomin V.V.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): concept and design development

**Kudaibergenova I.O.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): text editing

**Yusupov F.A.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): analysis of the received data

### Список литературы/Reference:

- 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: 4055–4062. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1279>

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М. 2021; 24(S1). 222 с.  
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU et al. Standards of specialized diabetes care. М. 2021; 24(S1). 222 p. [In Russian].
- Mohan V, Sharp PS, Aber VR et al. Insulin resistance in maturity onset diabetes of the young. *Diabete Metab.* 1987;13(3):193-197.
- Kim SH. Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know? *Diabetes Metab. J.* 2015; 39: 468–477. <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.6.468>
- Shields BM, Hicks S, Shepherd M et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): How many cases are we missing? *Diabetologia.* 2010; 53: 2504–2508. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
- Heuvel-Borsboom H, de Valk HW, Losekoot M, et al. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *Neth. J. Med.* 2016; 74: 193–200.
- Malik RA, Shaikh S. Monogenic diabetes: Importance of genetic testing. *Middle East J. Fam. Med.* 2020; 18: 78–86.
- Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020; 12:50. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00557-9>
- Stanik J, Dusatkova P, Cinek O et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 2014; 57: 480–484. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3119-2>
- Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 2008; 51: 546–553. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0942-y>
- Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011; 343: d6044. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6044>
- Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362: 1275–1281. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14571-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14571-0)
- Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, et al. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can. J. Diabetes* 2016; 40: 455–461. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.12.005>
- Amed S, Oram R. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Making the Right Diagnosis to Optimize Treatment. *Can. J. Diabetes* 2016; 40: 449–454. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2016.03.002>
- Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther.* 2020; 11: 1667–1685. doi: 10.1007/s13300-020-00864-4
- 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. <https://doi.org/10.1038/384455a0>
- Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin. Diabetes Endocrinol.* 2020; 6: 20. <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>
- Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002; 45: 427–435. <https://doi.org/10.1007/s00125-001-0770-9>
- Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): Current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 1047–1056. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S179793>



20. Kanwal A, Fazal S, Ismail M, et al. A narrative insight to maturity-onset diabetes of the young. *Clin. Rev. Opin.* 2011; 3: 6–13.
21. Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J. Clin. Investig.* 1993; 92: 2092–2098. <https://doi.org/10.1172/JCI116809>
22. Hulin J, Škopková M, Valkovičová T et al. Clinical implications of the glucokinase impaired function—GCK MODY today. *Physiol. Res.* 2020; 69: 995–1011. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934487>
23. Rudland VL. Diagnosis and management of glucokinase monogenic diabetes in pregnancy: Current perspectives. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019; 12: 1081–1089. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S186610>
24. Valkovicova T, Skopkova M, Stanik J, et al. Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY. *Endocr. Regul.* 2019; 53: 110–134. <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0013>
25. Docena MK, Faiman C, Stanley CM, Pantalone KM. Mody-3: Novel HNF1A mutation and the utility of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist therapy. *Endocr. Pract.* 2014; 20: 107–111. <https://doi.org/10.4158/EP13254.OR>
26. Kim SK, Selleri L, Lee JS et al. Pbx1 inactivation disrupts pancreas development and in *Ipfl*-deficient mice promotes diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 2002; 30: 430–435. <https://doi.org/10.1038/ng860>
27. Schwitzgebel V, Mamin A, Brun T et al. Agenesis of Human Pancreas due to Decreased Half-Life of Insulin Promoter Factor 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4398–4406. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030046>
28. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V et al. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human *IPF1* gene coding sequence. *Nat. Genet.* 1997; 15: 106–110. <https://doi.org/10.1038/ng0197-106>
29. Deng M, Xiao X, Zhou L, et al. First Case Report of Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 4 Pedigree in a Chinese Family. *Front. Endocrinol.* 2019; 10: 406. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00406>
30. Mangrum C, Rush E, Shivaswamy V. Genetically Targeted Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Use in a Patient with a Novel Mutation of MODY type 4. *Clin. Med. Insights Endocrinol. Diabetes.* 2015; 8: 83–86. <https://doi.org/10.4137/CMED.S31926>
31. Lindner TH, Cockburn BN, Bell GI. Molecular genetics of MODY in Germany. *Diabetologia.* 1999; 42: 121–123. <https://doi.org/10.1007/s001250051128>
32. Bellanné-Chantelot C, Chauveau D, Gautier J-F et al. Clinical Spectrum Associated with Hepatocyte Nuclear Factor-1 Mutations Background: Maturity-onset diabetes of the young type 5. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 510–517. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00009>
33. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes.* 2018; 19: 47–63. <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>
34. Firdous P, Nissar K, Ali S et al. Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 253. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00253>
35. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A et al. Mutations in *NEUROD1* are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet.* 1999; 23: 323–328. <https://doi.org/10.1038/15500>
36. Horikawa Y, Enya M. Genetic Dissection and Clinical Features of MODY6 (*NEUROD1*-MODY). *Curr. Diab. Rep.* 2019; 19(3):12. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1130-9>
37. Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V. Role of transcription factor *KLF11* and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 4807–4812. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409177102>
38. Raeder H, Johansson S, Holm PI et al. Mutations in the *CEL VNTR* cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat. Genet.* 2006; 38: 54–62. <https://doi.org/10.1038/ng1708>
39. Hui DY, Howles PN. Carboxyl ester lipase: Structure-function relationship and physiological role in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J. Lipid Res.* 2002; 43: 2017–2030. <https://doi.org/10.1194/jlr.r200013-jlr200>
40. Habener JF, Kemp DM, Thomas MK. Minireview: Transcriptional regulation in pancreatic development. *Endocrinology.* 2005; 146: 1025–1034. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1576>
41. Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C et al. *PAX4* gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 3151–3159. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh341>
42. Plengvidhya N, Koopitwut S, Songtawee N et al. *PAX4* mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 2821–2826. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh341>
43. Sujitjoo J, Koopitwut S, Chongjaroen N et al. Aberrant mRNA splicing of paired box 4 (*PAX4*) IVS7-1G>A mutation causing maturity-onset diabetes of the young, type 9. *Acta Diabetol.* 2016; 53: 205–216. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0760-x>
44. Edghill EL, Flanagan SE, Patch A-M et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: Mutations in the *INS* gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes.* 2008; 57: 1034–1042. <https://doi.org/10.2337/db07-1405>
45. Jang KM. Maturity-onset diabetes of the young: Update and perspectives on diagnosis and treatment. *Yeungnam Univ. J. Med.* 2020; 37: 13–21. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00409>
46. Islam KB, Rabbani H, Larsson C et al. Molecular cloning, characterization, and chromosomal localization of a human lymphoid tyrosine kinase related to murine *Blk*. *J. Immunol.* 1995; 154: 1265–1272.
47. Borowiec M, Liew CW, Thompson R et al. Mutations at the *BLK* locus linked to maturity onset diabetes of the young and beta-cell dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 14460–14465. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906474106>
48. Bonnefond A, Yengo L, Philippe J et al. Reassessment of the putative role of *BLK*-p.A71T loss-of-function mutation in MODY and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2013; 56: 492–496. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2794-8>
49. Doddabelavangala Mruthyunjaya M, Chapla A, Hesarghatta Shyamasunder A et al. Comprehensive Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Gene Screening in Pregnant Women with Diabetes in India. *PLoS ONE.* 2017; 12: e0168656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168656>
50. Kapoor RR, Flanagan SE, James C et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child.* 2009; 94: 450–457. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.148171>
51. Rafiq M, Flanagan SE, Patch A-M et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (*SUR1*) mutations. *Diabetes Care.* 2008; 31: 204–209. <https://doi.org/10.2337/dc07-1785>
52. Schenck A, Goto-Silva L, Collinet C et al. The endosomal protein *Appl1* mediates Akt substrate specificity and cell survival in vertebrate development. *Cell.* 2008; 133: 486–497. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.02.044>
53. Anik A, Catli G, Abaci A, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): An update. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015; 28:251–263.