



**А.К. Овсянникова*¹, М.В. Дудина^{1,2},
Ю.А. Долинская³, О.Д. Рымар¹**

¹— Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», лаборатория клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия

²— ГАУЗ Новосибирской области «Городская клиническая поликлиника № 1», Новосибирск, Россия

³— Клиника Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», отделение эндокринологии, Новосибирск, Россия

ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛЮКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С GCK-MODY

**A.K. Ovsyannikova*¹, M.V. Dudina^{1,2},
Yu.A. Dolinskaya³, O.D. Ryamar¹**

¹— Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, laboratory of clinical, population and preventive investigations of therapeutic and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia

²— State Autonomous Healthcare Institution of the Novosibirsk Region «City Clinical Polyclinic № 1», Novosibirsk, Russia

³— Clinic of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, department of endocrinology, Novosibirsk, Russia

Characteristics of Glycemic Variability in Patients with GCK-MODY

Резюме

GCK-MODY — один из самых распространённых вариантов сахарного диабета (СД) типа MODY (40–60 %) в европейской популяции. При диагностировании GCK-MODY возможно использование систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), что позволяет проводить углубленный анализ вариабельности глюкозы (ВГ) с использованием математических индексов и детально оценивать гликемический профиль. Цель исследования — изучить особенности вариабельности уровня глюкозы у лиц молодого возраста с GCK-MODY диабетом. У 20 пациентов (7 мужчин и 13 женщин, медиана возраста при диагностировании СД была 28,0 [18,0; 36,0] лет) с подтвержденной молекулярно-генетическим исследованием мутацией в гене глюкокиназы проведено суточное исследование уровня глюкозы с использованием портативных систем НМГ и анализ индексов вариабельности глюкозы с помощью специализированной компьютерной программы GLINVA.

При определении рутинных показателей углеводного обмена (глюкозы плазмы натощак (ГПН) и гликированного гемоглобина) у большинства пациентов с GCK-MODY наблюдаются целевые значения, что определяет тактику ведения пациентов из данной группы пациентов (рациональное питание или минимальные дозы пероральных сахароснижающих препаратов). Однако после проведения НМГ и изучения индексов ВГ, определено, что у некоторых пациентов индексы были выше референсных значений при нормальных показателях гликированного гемоглобина и ГПН, что требует коррекции терапии. Полученные результаты при изучении ВГ у лиц с GCK-MODY показывают низкую ВГ в течение суток, что, вероятно, обуславливает меньшую частоту развития диабетических осложнений и определяет тактику ведения пациентов.

Ключевые слова: GCK-MODY диабет, вариабельность глюкозы, непрерывный мониторинг глюкозы

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. Исследовательская работа проведена в рамках бюджетной темы № 122031700094-5

*Контакты: Алла Константиновна Овсянникова, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

*Contacts: Alla K. Ovsyannikova, e-mail: aknikolaeva@bk.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.05.2022 г.

Принята к публикации 15.09.2022 г.

Для цитирования: Овсянникова А.К., Дудина М.В., Долинская Ю.А. и др. ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛЮКОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С GCK-MODY. Архив внутренней медицины. 2022; 12(6): 467–472. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-467-472. EDN: WDSHLK

Abstract

GCK-MODY is one of the most common MODY variants (40–60 %) in the European population. It is possible to use continuous glucose monitoring systems (CGMS) when diagnosing GCK-MODY which allows for an analysis of glucose variability (GV) using mathematical indices and a detailed assessment of the glycemic profile. The purpose of this abstract is to investigate the features of GV in young people with GCK-MODY. A daily study of glucose levels was performed using portable systems for CGMS in 20 patients (7 men and 13 women, median age at diagnosis of DM was 28.0 [18.0; 36.0] years) with a mutation in the glucokinase gene confirmed by molecular genetic testing. There was also performed an analysis of glycemic variability indices with the specialized GLINVA program.

Most patients with GCK-MODY have target values when determining routine indicators of carbohydrate metabolism (fasting plasma glucose (FPG) and glycated hemoglobin), they determines the tactics of managing patients from this group of patients (rational nutrition or minimal doses of oral hypoglycemic drugs). However, after conducting CGMS and studying the GV indices it was determined that in some patients the indices were higher than the reference values with normal levels of glycated hemoglobin and FPG, and it is this group of patients that needs therapy correction. The results demonstrate a flat glycemic profile during the day which probably causes a lower incidence of diabetic complications and determines the tactics of GCK-MODY patient management.

Key words: GCK-MODY, glycemic variability, continuous glucose monitoring

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests. Research work was done of the budget theme No. 122031700094-5.

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2022

Accepted for publication on 15.09.2022

For citation: Ovsyannikova A.K., Dudina M.V., Dolinskaya Yu.A. et al. Characteristics of Glycemic Variability in Patients with GCK-MODY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(6): 467–472. DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-467-472. EDN: WDSHLK

ВГ — вариабельность глюкозы, ГПН — глюкоза плазмы натощак, НМГ — непрерывное мониторирование глюкозы, НУО — нарушение углеводного обмена, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, СД — сахарный диабет, BG, Blood glucose — среднесуточный уровень глюкозы, GAD — антитела к глютаматдекарбоксилазе, GCK, glucokinase — глюкокиназа, HbA1c — гликированный гемоглобин, HBGI, Hight Blood Glucose Index — индекс риска гипергликемии, IA-2A — антитела к тирозинфосфатазе, ICA — антитела к островковым клеткам поджелудочной железы, LBGI, Low Blood Glucose Index — индекс риска гипогликемии (LBGI, Low Blood Glucose Index), MAGE, Mean Amplitude of Glycemic Excurtion — средняя амплитуда колебаний глюкозы, MODY, Maturity Onset Diabetes of the Young — сахарный диабет взрослого типа у молодых, NGS, next generation sequencing — секвенирование следующего поколения, SD, Standart Deviation — стандартное отклонение

Введение

GCK-MODY (Glucokinase-maturity-onset diabetes of the young) — один из самых распространённых вариантов сахарного диабета (СД) типа MODY (40–60 %) в европейской популяции [1]. В большинстве случаев при диагностировании GCK-MODY отсутствуют клинические проявления сахарного диабета (СД), а нарушение углеводного обмена (НУО) диагностируются при рутинных обследованиях [2]. Гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы, обычно умеренная, может быть как непостоянной, так и стабильной в течение нескольких месяцев или даже лет. Выраженность гипергликемии натощак у пациентов с GCK-MODY прогрессирует очень медленно, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) варьирует от 5,9 % до 7,6 % [3, 4].

При диагностировании GCK-MODY возможно использование систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), что позволяет проводить углубленный

анализ вариабельности глюкозы (ВГ) с использованием математических индексов и детально оценивать гликемический профиль [5]. Такой подход позволяет определить наиболее оптимальную и эффективную тактику ведения пациентов, поскольку данной категории не всегда требуется назначение инсулинотерапии и пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), а в большинстве случаев — достаточно рекомендаций по режиму питания. Кроме того, использование метода НМГ у родственников пробанда позволяет диагностировать у них нарушение углеводного обмена на доклинических стадиях, прогнозировать течение заболевания и назначить патогенетическую терапию. Таким образом, используя современные методы диагностики, возможно снизить количество врачебных ошибок при диагностировании и лечении пациентов с таким редким типом СД, как GCK-MODY, что позволяет повысить качество их жизни и является актуальным аспектом в эндокринологии.

Целью исследования было изучить особенности вариабельности уровня глюкозы у лиц молодого возраста с сахарным диабетом типа GCK-MODY.

Материалы и методы

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) — филиале Института цитологии и генетики СО РАН (ИЦИГ СО РАН). Пациентам (66 человек), которые ранее наблюдались с диагнозом «тип сахарного диабета требует уточнения, возможно MODY», на первом этапе исследования проведен полный клинический осмотр, определены показатели углеводного обмена: глюкоза плазмы натощак (ГПН), С-пептид, уровень HbA1c и антитела (к β-клеткам поджелудочной железы, к глутаматдекарбоксилазе, к тирозинфосфатазе). Критерии включения в группу пациентов с фенотипическими признаками GCK-MODY: возраст диагностирования гипергликемии от 18 до 45 лет; подписание информированного согласия на участие в исследовании; нарушение углеводного обмена, подтверждённое двукратно в лаборатории (диагноз СД был верифицирован на основании двукратного определения в лаборатории уровня глюкозы крови натощак ≥6,1 ммоль/л для цельной капиллярной крови (7,0 ммоль/л — для венозной плазмы) и/или через 2 часа после перорального глюкозотолерантного теста, или случайного определения глюкозы в цельной капиллярной или венозной крови ≥11,1 ммоль/л и/или HbA1c ≥6,5 %;); отсутствие антител к β-клеткам поджелудочной железы (ICA), глутаматдекарбоксилазе

(GAD), к тирозинфосфатазе (IA-2A); нормальный или незначительно сниженный уровень С-пептида; отсутствие абсолютной потребности в инсулинотерапии; отсутствие кетоацидоза в дебюте заболевания. Критерии исключения: наличие в анамнезе туберкулёза лёгких и других органов; инфицирование вирусом иммунодефицита человека в анамнезе; наличие инфекционного заболевания, вызванного вирусом гепатита В или вирусом гепатита С, требующего противовирусного лечения; приём лекарственных препаратов, в том числе, глюкокортикоидов, вызывающих гипергликемию; наличие подтверждённого неонатального сахарного диабета у пробанда; наличие у пробанда фенотипических признаков других генетических синдромов, в симптомокомплекс которых включается гипергликемия.

На следующем этапе всем пациентам был проведён молекулярно-генетический анализ с использованием технологии таргетного высокопроизводительного секвенирования следующего поколения (NGS). Выявленные мутации верифицированы прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру. По результатам исследования GCK-MODY был подтвержден у 43 (65,1 %) пациентов из 66 обследуемых. Для исследования вариабельности уровня глюкозы у лиц молодого возраста с сахарным диабетом типа GCK-MODY была случайным образом сформирована выборка из 20 пациентов (7 мужчин и 13 женщин, медиана возраста при диагностировании СД была 28,0 [18,0; 36,0] лет). Медиана продолжительности СД составила 2,0 [1,0; 4,0] года. Исходные характеристики исследуемой группы пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с GCK-MODY (n=20)
Table 1. Characteristics of patients with GCK-MODY (n=20)

Показатели (референсные значения), единицы измерения/ Indicators (reference values), units of measurement	Показатель (медиана)/ Index (median)
Пол/Gender	65, 0 % пациенты женского пола; 35,0 % пациенты мужского пола (p = 0,08)/ 65.0 % female patients; 35.0 % male patients (p = 0.08)
Медиана возраста верификации диагноза, лет/ The average age of diagnosis verification, years	28,0 [18,0; 36,0]
Медиана продолжительности СД, лет/ The median duration of diabetes, years	2,0 [1,0;4,0]
ГПН (3,3–6,0), ммоль/л / FPG (3,3–6,0), mmol/l	6,1 [5,8; 7,0]
HbA1c (менее 6,5) / HbA1c (less than 6.5), %	6,0 [4,5;6,6]
С-пептид (0,7–1,9), нг/м/ C-peptide (0.7–1.9), ng/m	0, 8 [0,4;1,7]
Индекс массы тела (вес, кг/рост, м²)/ Body mass index (weight, kg/height, m²)	28,3 [21,7; 29,4]
ХС-ЛПНП, ммоль/л/ LDL-C, mmol/l	2 [1,7;2,9]
ХС-ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol / l	1,3 [1,0;1,4]
Общий холестерин, ммоль/л/ Total cholesterol, mmol/l	4,5 [4,3;5,1]
Триглицериды, ммоль/л/ Triglycerides, mmol/l	1,2 [1,0;1,5]
Отягощенный анамнез по ССЗ/ Burdened history of CVD, n (%)	4 (20,0)
Отягощенный анамнез по СД/ Burdened history of diabetes, n (%)	2 (10,0)
Курение/ Smoking, n (%)	7 (35,0)

Примечание: данные приведены как Ме (25-й процентиль — 75-й процентиль), n (%); ГПН — глюкоза плазмы натощак; СД-сахарный диабет; ССЗ-сердечно-сосудистые заболевания; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП-липопротеиды низкой плотности
Note: data are given as Me (25th — 75th percentile); FPG — fasting plasma glucose; CVD — cardiovascular disease; LDL -C — low density lipoproteins; HDL -C — high density lipoproteins

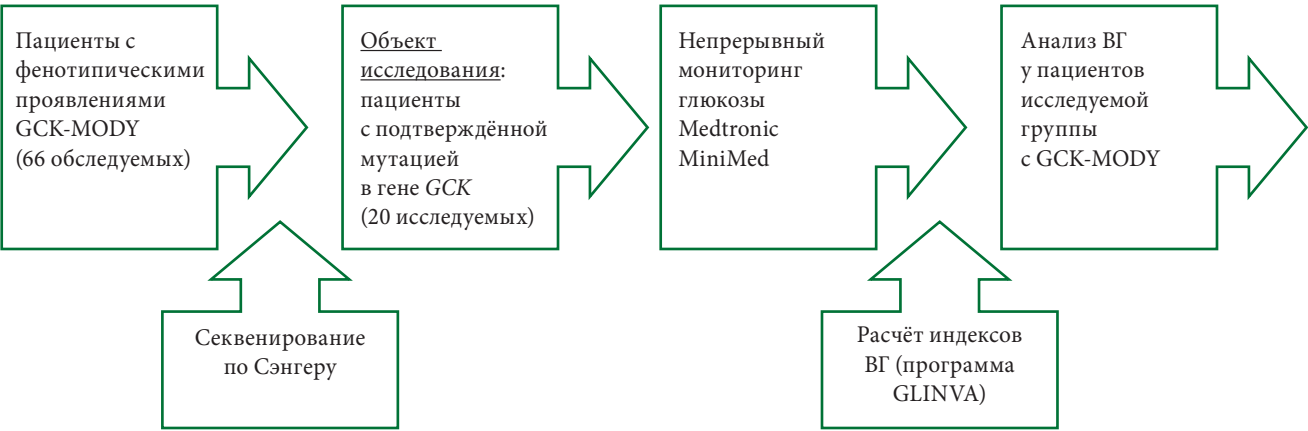
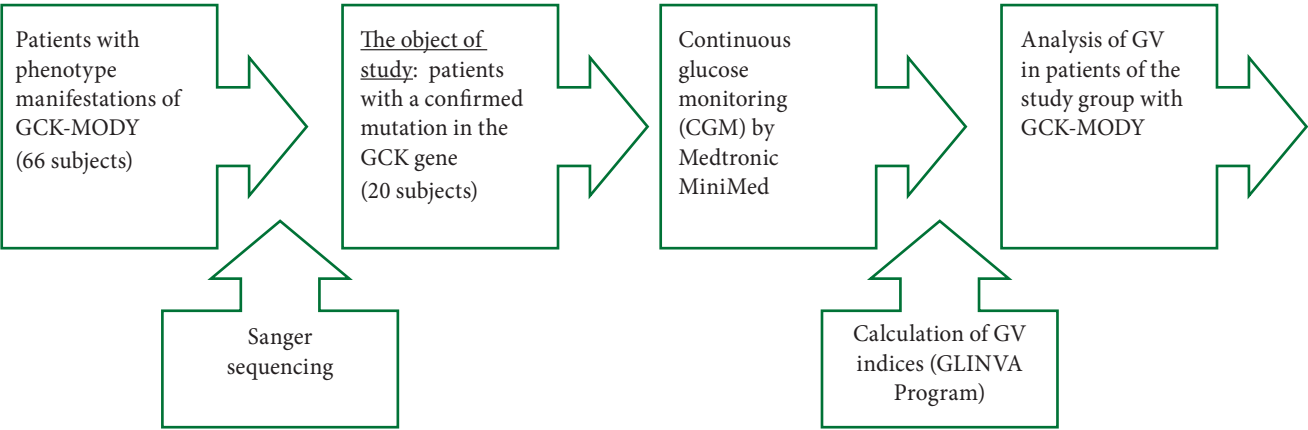


Рисунок 1. Дизайн исследования
Примечание: GCK gene — ген глюкокиназы, CGM — непрерывный мониторинг глюкозы, GV — вариабельность глюкозы, GCK -MODY — сахарный диабет взрослого типа у молодых, ассоциированный с мутацией в гене глюкокиназы



Picture 1. Research design
Note: GCK gene — Glucokinase gene, CGM — Continuous glucose monitoring, GV — Glycemic Variability, GCK -MODY — Glucokinase maturity onset diabetes of the young

У пациентов на момент включения в исследование отсутствовали избыточная масса тела и ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, диабетическая ретинопатия и нефропатия.

На третьем этапе исследуемой группе пациентов установили систему НМГ с использованием портативных Medtronic MiniMed (производство США). Для проведения исследования портативная система была запрограммирована на измерение уровня глюкозы каждые 5 минут не менее 5 суток у каждого пациента. Медиана проведения НМГ была 6,0 [5,0; 13,0] дней. Результаты проведенного мониторинга были интегрированы в программное обеспечение Medtronic CareLink[®]Pro. Для анализа показателей ВГ проводилось изучение индексов: среднего суточного уровня глюкозы (BG, Blood glucose), стандартного отклонения (SD), средней амплитуды колебаний глюкозы (MAGE), индекса риска развития гипергликемии (HBGI), индекса риска развития гипогликемии (LBGI). С целью последующей математической обработки полученных данных, подсчёта индексов ВГ, выбранных для интерпретации результатов данного исследования

использовался специализированный калькулятор «GLINVA» (производство Россия). Программа-калькулятор «GLINVA» разработана в НИИТПМ — филиале ИЦиГ СО РАН (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019660636 от 09 августа 2019 года; патент на изобретение № 2746830 от 21 апреля 2021 года). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы «IBM SPSS Statistic 23» (производство США). Так как количественные признаки отличались по распределению от нормального, использованы непараметрические методы анализа: определялась медиана (Me), с указанием 25-го перцентиля и 75-го перцентиля в формате Me [Q25; Q75].

Результаты и обсуждение

В ходе исследования определено, что у большинства пациентов (19; 97,0%) с GCK-MODY достигнуты целевые уровни ГПН и HbA1c (табл. 2). Медиана уровня С-пептида была в пределах референсных значений

Таблица 2. Показатели вариабельности глюкозы у пациентов с GCK-MODY (n=20)
Table 2. Indicators of glycemic variability in patients with GCK-MODY (n=20)

Индексы вариабельности глюкозы/ Different Indexes of Glycemic Variability (M)	Референсные значения показателей ВГ у лиц без СД/ Reference values of GV parameters in individuals without DM	Показатели ВГ у лиц с GCK-MODY/ GV scores in individuals with GCK-MODY
BG (среднесуточный уровень глюкозы/blood glucose), ммоль/л (mmol/l)	<5,6	7,5
MAGE (средняя амплитуда колебаний глюкозы/ mean amplitude of glycemic excursions), ммоль/л (mmol/l)	0 — 2,8	2,5
HBGI (индекс риска гипергликемии/high blood glucose index)	0 — 7,7	1,6
LBGI (индекс риска гипогликемии/low blood glucose index)	0 — 6,9	9,0
SD (степень разброса значений гликемии/standard deviation)	0 — 2,8	1,5

Примечание: ВГ — вариабельность глюкозы, СД — сахарный диабет
Note: GV — glucose variability, DM — diabetes mellitus

в 100,0 % случаев, что отражает сохраненную секрецию инсулина панкреатическими β -клетками. У всех пациентов исследуемой группы была проведена оценка индексов ВГ, результаты представлены в таблице 2, с помощью которой можно сопоставить значения у лиц без СД и полученные значения у пациентов из группы с GCK-MODY.

Параметр SD используется во многих научно-исследовательских работах и характеризует степень разброса значений гликемии. Среднесуточный уровень глюкозы (BG) рассчитывается автоматически системой НМГ, и при выполнении данного исследования имел значение 7,5 ммоль/л, что подтверждает невысокую гипергликемию у пациентов с GCK-MODY. Показатель MAGE разработан для оценки уровня постпрандиальной гипергликемии. У лиц с нормогликемией данный показатель составляет от 0 до 2,8 ммоль/л. Схожие значения этого показателя наблюдаются у пациентов с GCK-MODY, что указывает на низкую ВГ и, вероятно, ассоциировано с низким риском развития микро- и макро сосудистых осложнений. Возможность оценить риски гипо/гипергликемии представляется с помощью расчётов показателей HBGI (риск гипергликемии) и LBGI (риск гипогликемии). У пациентов с GCK-MODY риск гипергликемии находится в диапазоне референсных значений, как у лиц с нормогликемией. Повышение индекса LBGI показывает возможность возникновения гипогликемии у исследуемой группы. При проведении анализа графиков НМГ всех 20 пациентов определено, что для них не характерны ночные эпизоды (00:00–06:00) гипогликемии. На основании полученных данных выявлено, что даже у лиц с GCK-MODY, у которых достигнуты целевые показатели ГПН и HbA1c, необходимо проводить НМГ для определения показаний к коррекции терапии.

В публикациях представлены немногочисленные данные об использовании НМГ у лиц с MODY. В 2017 году учеными из Москвы было проведено подобное исследование среди трехсот двенадцати пациентов (162 пациента мужского пола, 150 — женского пола)

в возрасте от трех месяцев до двадцати пяти лет с подозрением на MODY [6]. Было выяснено, что наиболее частым подтипом MODY в российской популяции является GCK-MODY. По результатам нашей работы, GCK-MODY был подтвержден у 65,1 % обследуемых. Медиана гликированного гемоглобина в приведенной выше работе была 6,4 [4,5; 7,7] %, и не отличалась от медианы уровня HbA1c при диагностировании заболевания, что показывает не прогрессирующее течение нарушений углеводного обмена при GCK-MODY. Одним из характерных признаков изучаемого типа диабета является умеренная гипергликемия натощак. На момент выявления НУО все пациенты имели гипергликемию натощак, что сопоставимо с результатами нашего исследования.

По данным научных исследований показано, что, несмотря на длительный анамнез гипергликемии у пациентов (в среднем 48,6 лет) с мутациями в гене GCK, распространенность микро- и макрососудистых осложнений диабета у них такая же, как и в общей популяции [7; 8]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц с GCK-MODY идентичен популяционному [9]. В нескольких других научных работах представлены аналогичные данные, что несмотря на то, что при GCK-MODY изменена функция β -клеток и гепатоцитов, гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы, обычно умеренная. Тем не менее, НУО у носителей мутаций присутствуют с рождения [10] и могут быть выявлены уже в первые годы жизни и, практически у всех — к завершению полового развития [11]. Выраженность гипергликемии натощак прогрессирует очень медленно: уровень HbA1c у пациентов с GCK-MODY варьирует от 5,9 % до 7,3 % в возрастной группе до 40 лет и 5,9–7,6 % — после 40 лет. Более агрессивное течение данного типа СД наблюдается в тех случаях, когда кроме мутации в GCK диагностируется инсулинорезистентность и ожирение [7].

Учеными из Турции мониторинг глюкозы был выполнен восьми пациентам с мутациями в гене GCK с уровнем гликированного гемоглобина до 7 %. Определено, что у половины пациентов значения глюкозы

в течение суток были выше нормальных диапазонов. Таким образом, у лиц с GCK-MODY выявляется невысокий уровень глюкозы, но его необходимо корректировать рекомендациями по диете и образу жизни [12]. Результаты данного исследования совпадают с данными, полученными при выполнении научно-исследовательской работы в нашей клинике, и показывают целесообразность коррекции лицам с GCK-MODY питания и сахароснижающей терапии, так как у некоторых из пациентов не достигнуты целевые значения. Таким образом, анализ вариабельности глюкозы с использованием современных портативных систем успешно был использован для изучения характера течения моногенной формы сахарного диабета.

Выводы

1) При определении рутинных показателей углеводного обмена (ГПН и HbA1c) у большинства пациентов с GCK-MODY наблюдаются целевые значения, однако после проведения НМГ выявляется, что у некоторых пациентов индексы выше референсных значений, что требует коррекцию проводимой терапии.

2) У лиц с GCK-MODY определяется низкая вариабельность глюкозы в течение суток, что, вероятно, обуславливает меньшую частоту развития диабетических осложнений, чем при других типах СД.

Вклад авторов:

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

Овсянникова А.К. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>): формирование дизайна исследования, осмотр пациентов, написание текста статьи, автор согласен быть ответственным за все аспекты работы

Дудина М.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5319-5428>): обзор литературы, проведение суточного мониторинга глюкозы, статистическая обработка полученных данных, написание текста статьи, утверждение рукописи для публикации

Долинская Ю.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6459-7780>): осмотр пациентов, проведение суточного мониторинга глюкозы

Рымар О.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-016>): формирование дизайна исследования, интерпретация результатов суточного мониторинга глюкозы, утверждение рукописи для публикации

Author Contribution

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

Ovsyannikova A.K. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>): formation of the design of the study, examination of patients, writing the text of the article, the author agrees to be responsible for all aspects of the work

Dudina M.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5319-5428>): literature review, daily glucose monitoring, statistical processing of the obtained data, writing the text of the article, approval of the manuscript for publication

Dolinskaya Yu.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6459-7780>): examination of patients, daily monitoring of glucose

Rymar O.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-016>): formation of the study design, interpretation of the results of daily glucose monitoring, approval of the manuscript for publication

Список литературы / References

1. Wędrychowicz A., Tobór E., Wilk M. Phenotype Heterogeneity in Glucokinase-Maturity-Onset Diabetes of the Young (GCK-MODY) Patients. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2017; 9(3): 246–252. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4461>
2. Chakera A.J., Steele A.M., Gloyd A.L. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of heterozygous glucokinase mutations. *Diabetes Care.* 2015; 38(7): 1383–1392. <https://doi.org/10.2337/dc14-2769>
3. Fendler W., Małachowska B., Baranowska-Jazwiecka A. Population based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY. *Diabet. Med.* 2014; 31(7): 881–883. <https://doi.org/10.1111/dme.12449>
4. Steele A.M., Shields B.M., Wensley K.J. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA.* 2014; 311(3): 279–286. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283981>
5. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете. Новосибирск, ИПЦ НГУ. 2018; 38 с. Klimontov V.V., Myakina N.E. Glycemic variability in diabetes mellitus. Novosibirsk, CPI NSU. 2018; 38 p. [In Russian].
6. Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В. и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1–3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS. Москва, Проблемы Эндокринологии. 2017; 63(6): 369–378. doi:10.14341/probl2017636369-378. Zubkova N.A., Goeva O.A., Tikhonovich Yu.V. et al. Clinical and molecular genetic characteristics of MODY 1-3 cases in the Russian Federation identified by NGS results. Moscow, Problems of Endocrinology. 2017;63(6):369–378. [In Russian]. doi:10.14341/probl2017636369-378.
7. Murphy R., Ellard S., Hattersley A.T. Clinical implication of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2008; 4(4): 200–213. doi:10.1038/ncpendmet0778.
8. Steele A.M., Shields B.M., Wensley K.J. et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA.* 2014; 311(3): 279–286. DOI: 10.1001/jama.2013.283980.
9. Pruhova S., Dusatkova P., Kraml P.J. et al. Chronic Mild Hyperglycemia in GCK-MODY Patients Does Not Increase Carotid Intima-Media Thickness. *Int. J. Endocrinol.* 2013; 2013: 1–5. DOI: 10.1001/jama.2013.283980.
10. Steele A.M., Wensley K.J., Ellard S. et al. Use of HbA1c in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: Observational case control study. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e65326. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065326>.
11. 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.
12. Tatli Z.U., Direk G., Hepokur M. Continuous Glucose Monitoring Results of Our Cases with MODY Type 2 Diabetes. *ESPE Abstracts.* 2018; 89: 3-124.