

MODY в Сибири – молекулярная генетика и клинические проявления

© А.К. Овсянникова, О.Д. Рымар, Е.В. Шахтшнейдер, Е.Н. Воропаева, Д.Е. Иваношук, М.И. Воевода

ФГБНУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск

Диагностирование MODY имеет высокую клиническую значимость как для пробандов (отсутствует абсолютная потребность в экзогенном инсулине, нормогликемия в большинстве случаев достигается соблюдением диеты или приемом пероральных сахароснижающих препаратов), так и для их родственников (высокая вероятность носительства мутаций у родственников первой степени родства, что требует более тщательного сбора семейного анамнеза и определения показателей углеводного обмена).

Цель. Определить клинические характеристики течения разных подтипов MODY в условиях сибирского региона.

Материалы и методы. 20 пациентам с клиническим диагнозом MODY проведены осмотр, биохимический и гормональный анализы крови, УЗИ, молекулярно-генетическое исследование.

Результаты. Было верифицировано четыре подтипа MODY: у 11 пациентов – MODY 2, у двух – MODY 3, у одного – MODY 8 и у двух – MODY 12. При диагностировании MODY у 11 пациентов (69%) отсутствовали клинические проявления нарушений углеводного обмена, у одного пациента выявлялось снижение веса. Среди сопутствующих патологий в анамнезе у пациентов преобладали дислипидемия – у 5 (31%), артериальная гипертензия – у 3 (19%). У одного пациента (6%) с MODY диагностирована диабетическая нефропатия, у 2 (13%) – диабетическая ретинопатия, у 3 (19%) – периферическая полинейропатия нижних конечностей. У всех пациентов достигнуты целевые показатели углеводного обмена, уровень С-пептида был в пределах референсных значений.

Выводы. В представленной исследовательской работе были диагностированы четыре подтипа MODY (2, 3, 8, 12), различающихся по своему течению, наличию осложнений и тактике лечения. С развитием молекулярной генетики наши знания о моногенных формах сахарного диабета пополняются, но до сих пор остается много аспектов, требующих дальнейшего изучения.

Ключевые слова: сахарный диабет; MODY; гены; мутации; молекулярно-генетическое исследование

MODY in Siberia – molecular genetics and clinical characteristics

Alla K. Ovsyannikova, Oksana D. Rymar, Elena V. Shakhshneider, Elena N. Voropaeva, Dinara E. Ivanoshchuk, Mikhail I. Voevoda

Institution of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

The diagnosis of maturity onset diabetes of the young (MODY) has high clinical significance in young patients (no absolute need for exogenous insulin; normoglycaemia in most patients achieved by dieting or taking oral hypoglycaemic agents) and their relatives (high probability of first-degree relatives being carriers of mutations, which requires a thorough collection of family history and determination of the parameters of carbohydrate metabolism).

Aim. This study aimed was to determine the clinical characteristics of different subtypes of MODY in a Siberian region.

Materials and Methods. We performed an examination, biochemical and hormonal blood tests, ultrasound and molecular genetic testing of 20 patients with a clinical diagnosis of MODY.

Results. Four subtypes of MODY were verified: MODY2 in 11 patients, MODY3 in two, MODY8 in one and MODY12 in two. Eleven patients (69%) exhibited no clinical manifestations of carbohydrate metabolism disorders, and one patient showed weight loss during early stage of the disease. Comorbidities included dyslipidemia, thyroid gland disorders and arterial hypertension. One patient (6%) exhibited diabetic nephropathy; two (13%), diabetic retinopathy and three (19%), peripheral neuropathy of lower legs. All patients achieved the target carbohydrate metabolism; the level of C-peptide was within the reference range.

Conclusion. Four different subtypes of MODY (2, 3, 8, 12) were diagnosed in the present study, which differed in their clinical characteristics, presence of complications and treatment strategies. Our knowledge of monogenic forms of diabetes is expanding with the development in molecular genetics, but several aspects related to them require further study.

Key words: diabetes mellitus; MODY; genes; mutations; molecular genetic testing

Современный уровень диагностических возможностей медицины позволяет правильно определить тип сахарного диабета (СД) у девяти пациентов из десяти. Однако бывают клинические случаи, когда течение СД отличается от «классического» 1-го и 2-го типов (СД1, СД2), а верификация типа СД невозможна без применения специальных методов диагностики, таких как молекулярно-генетическое исследование. К таким типам СД относится MODY – диабет зрелого типа у молодых (Maturity Onset Diabetes of the Young). MODY – генетически обусловленная форма СД, характеризующаяся аутосомно-доминантным типом наследования, началом заболевания в возрасте до 25 лет и наличием первичного дефекта в функции β -клеток поджелудочной железы [1, 2]. Важность диагностики данного типа СД для пациентов молодого возраста заключается в грамотной идентификации, лечении заболевания и осложнений, в адекватном ведении беременности, а для родственников – в возможности получить медико-генетическую консультацию и соответствующие рекомендации [3, 4].

На сегодняшний день известны мутации в 13 генах, приводящие к развитию разных подтипов MODY, которые отличаются между собой частотой встречаемости, клинической картиной и терапевтической тактикой ведения пациентов [5, 6]. Наиболее изученными и описанными в литературе являются MODY 1–5 подтипы [7]. Остальные подтипы встречаются очень редко, поэтому их распространенность и особенности течения малоизвестны.

Цель

Целью исследовательской работы было определить клинические и молекулярно-генетические характеристики разных подтипов MODY в условиях сибирского региона.

Материалы и методы

10 пациентов были направлены в ФГБНУ НИИТПМ с клиническим диагнозом MODY для подтверждения/исключения данной нозологии. Из них 1 пациент ранее наблюдался с диагнозом СД1 и один – с СД2, у остальных тип СД был не уточнен. Все пациенты соответствовали следующим критериям: наличие в анамнезе диагностированного СД/гипергликемии, возраст на момент диагностирования моложе 40 лет, отсутствие антител к β -клеткам и к GAD, отсутствие избыточной массы тела и ожирения, сохраненная секреция β -клеток при продолжительности СД не менее 1 года. После верификации мутации у пробанда определялись показатели углеводного обмена у родственников первой степени родства, при обнаружении гипергликемии проводилось молекулярно-генетическое исследование идентичного гена. При отсутствии у них нарушений углеводного обмена генетическая диагностика выполнена всем родственникам первой степени родства. Молекулярно-генетическое

исследование проведено 10 пробандам и 10 родственникам первой степени родства.

Всем пациентам после подписания информированного согласия были проведены биохимический анализ крови, определение HbA_{1c}, С-пептида, тиреоидного статуса, микроальбуминурии (МАУ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, щитовидной железы, эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов на экстракраниальном уровне, суточное мониторирование глюкозы крови, а также таргетное высокопроизводительное секвенирование генов, мутации в которых приводят к развитию MODY 1–13 диабета. Результаты молекулярно-генетического исследования были верифицированы прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру.

Соответствие нормам этики

Проведенное исследование соответствует нормам GCP. Протокол исследования и информированный листок пациентов для участия в исследовании рассмотрены и одобрены в Этическом Комитете «НИИТПМ», протокол №2 от 11.02.2014. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере в программе SPSS 13. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M), стандартное отклонение (σ). Данные представляли как $M \pm \sigma$. При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t -тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медианы (Me), минимальное и максимальное значение, независимые выборки сравнивались с использованием теста Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05 [8].

Результаты

При проведении молекулярно-генетического исследования было верифицировано 4 подтипа MODY у 16 пациентов (10 пробандов и 6 родственников). У 6 пробандов и 5 родственников первой степени родства выявлены следующие варианты в гене глюкокиназы (*GCK*) (MODY 2): ранее неописанная замена в промоторе (g.44189633T>C), экзон 1 (g.44189037G>C), p.Arg37Trp, denovop. Leu147Val, p.Gly258Cys, p.Trp257Term (табл. 1). У двух пробандов диагностирован MODY 3 диабет; были определены следующие варианты в гене *HNF1A*: p.Asn62Ser, p.Met412Val. У одного пациента выявлен MODY 8 диабет с не описанными ранее изменениями в гене *CEL*, вариант p.Gly299Cys. У двух пациентов из одной семьи определен подтип MODY 12 с заменой

Таблица 1

Характеристики пациентов с MODY2 диабетом

Характеристики	Пробанды и их родственники										
	П1	ОП1	П2	ОП2	П3	ДП3	П4	П5	ДП5	П6	МП6
Мутация	p.Leu 147Val	p.Leu 147Val	p.Trp 257 Term	p.Trp 257 Term	p.Arg 37Trp	p.Arg 37Trp	p.Gly 258 Cys	g.44189633 T>C	g.44189633 T>C	g.44189037 G>C	g.44189037 G>C
Пол	М	М	М	М	Ж	Ж	М	Ж	Ж	Ж	Ж
Возраст, лет	13	39	14	38	39	15	6	28	1	6	33
Возраст выявления гипергликемии, лет	5	нет	9	36	31	10	2	22	нет	3	нет
Жалобы при выявлении	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Микро/макрососудистые осложнения	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
Нейропатия	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
АГ	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Дислипидемия	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Сопутствующая патология	нет	нет	нет	нет	Рак ЩЖ	УЗ	нет	ДТЗ	-	-	-
С-пептид, 0,7–1,9 нг/мл	0,5	1,1	0,8	1,1	0,8	1,7	0,9	0,4	1,4	1,1	1,3
HbA _{1c} %	6,5	5,9	6,2	6,1	5,5	6,0	6,1	5,6	4,9	5,9	5,7
Терапия	СМ	Д	Д	Д	И	Д	Д	Д	нет	Д	Д

Примечания: Д – диета, ДП – дочь пробанда, ДТЗ – диффузный токсический зоб, Ж – женский, И – инсулин, М – мужской, МП – мать пробанда, ОП – отец пробанда, П – пробанд, СМ – препараты сульфонилмочевины, УЗ – узловой зоб, ЩЖ – щитовидная железа.

p.Ala1457Thr в гене *ABCC8*. Таким образом, были диагностированы 3 мутации de novo: две в гене *GCK* и одна в гене *CEL*.

Группу пациентов с MODY составили 6 лиц мужского пола (37,5%) и 10 женского (62,5%) ($p < 0,05$). Медиана возраста пробандов на момент диагностирования гипергликемии составляла 18 [3;35] лет, медиана возраста родственников при верификации мутаций – 28 [0;49] лет. Медиана продолжительности диабета у пробандов была 3 [0;7] года.

У 5 из 10 пробандов (50%) определялся отягощенный семейный анамнез по СД, у 1 (10%) родственника пациента с MODY2 гипергликемия натошак диагностирована при активном обследовании. В трех семьях после диагностирования мутации в гене *GCK* у пробандов нарушений углеводного обмена у их родственников не выявлено. Поэтому молекулярно-генетическое исследование проводилось обоим родителям (шесть человек) и у 3 из них верифицированы мутации при отсутствии гипергликемии. У родственников одного пациента с MODY 2 мутации в гене *GCK* отсутствуют. У 2 пробандов с MODY 3 и одного с MODY 12 СД был диагностирован более чем в двух поколениях.

При диагностировании MODY у 11 пациентов (69%) отсутствовали клинические проявления нарушений углеводного обмена, а гипергликемия диагностирована при прохождении рутинных обследований. У лиц женского пола в 20% MODY дебютировал во время беременности. Кетоацидоз при диагностировании заболевания не выявлялся, снижение массы тела определено у 1 человека (6%). Среди сопутствующих патологий в анамнезе

у пациентов преобладали дислипидемия – у 5 (31%) пациентов, артериальная гипертензия (АГ) – у 3 человек (19%). У одного пациента (6%) с MODY диагностирована диабетическая нефропатия, у 1 (6%) – МАУ при нефроптозе, у 1 (6%) – диабетическая непролиферативная ретинопатия, у 1 (6%) – препролиферативная ретинопатия, состояние после лазерокоагуляции, у 3 (19%) – периферическая полинейропатия нижних конечностей.

У всех пациентов достигнуты целевые показатели углеводного обмена, средний уровень HbA_{1c} у пробандов составил $6,5 \pm 0,9\%$, у родственников – $5,7 \pm 0,5\%$. Для достижения целевых значений HbA_{1c} пациенты получали следующую терапию: два человека (12%) – инсулинотерапию, 4 (25%) принимали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) и у 10 (63%) достигнута нормогликемия рациональным питанием.

Средний уровень С-пептида был в пределах референсных значений (нормальные значения 0,7–1,9 нг/мл) и составил $0,8 \pm 0,5$ нг/мл у пробандов и $1,3 \pm 0,8$ нг/мл – у родственников. По данным биохимического анализа у 5 (31%) пациентов была диагностирована дислипидемия. При проведении исследования тиреоидного статуса выявлено, что все пациенты находятся в состоянии эутиреоза, антитела к рецепторам ТТГ не обнаружены.

Всем пациентам с MODY проведено суточное мониторингирование уровня глюкозы крови в течение 3 дней. Средний уровень гликемии составил $7,2 \pm 2,7$ ммоль/л, минимальный уровень – 2,8 ммоль/л, максимальный уровень – 12,8 ммоль/л. Данное обследование позволило диагностировать преобладание гипергликемии натошак при MODY *GCK* или постпрандиальной гипергликемии

Таблица 2

Характеристики пациентов с MODY 3, 8 и 12 диабетом

Характеристики	Пробанды и их родственники				
	П1	П2	П3	П4	МП4
Мутация	p.Asn62Ser	p.Met412Val	p.Gly299Cys	p.Ala1457Thr	p.Ala1457Thr
Подтип MODY	3	3	8	12	12
Пол	Ж	Ж	Ж	М	Ж
Возраст, лет	41	11	37	29	50
Возраст выявления гипергликемии, лет	27	9	32	27	30
Жалобы при выявлении	-	+	+	+	-
Ожирение	-	-	-	-	-
Микро/макрососудистые осложнения	-/-	-/-	ДР/-	ДР,ДН/-	-/-
Нейропатия	-	-	+	+	+
АГ	-	-	-	+	+
Дислипидемия	+	-	-	+	+
Сопутствующая патология	АИТ	Судороги	-	Эпиприпадки	нет
С-пептид, 0,7–1,9 нг/мл	1,9	1,4	0,8	0,7	0,8
HbA _{1c} %	6,2	5,6	7,5	6,6	7,8
Терапия	идПП-4	Д	И	СМ, иSGLT2	СМиSGLT2

Примечания: АИТ – аутоиммунный тиреоидит, Д – диета, ДН – диабетическая нефропатия, ДР – диабетическая ретинопатия, Ж – женский, И – инсулин, идПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иSGLT2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, М – мужской, МП – мать пробанда, СМ – препараты сульфонилмочевины.

при MODY *HNF 1a* и провести коррекцию проводимой терапии.

У 1 пациента (6%) диагностирован атеросклероз брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне, гемодинамически незначимая бляшка в левой общей сонной артерии с распространением во внутреннюю сонную артерию.

MODY 2

У большинства пациентов с MODY (6 пробандов и 5 родственников 1-й степени родства) был диагностирован 2-й подтип, который оценивается как самый благоприятный из MODY. Медиана возраста пробандов при диагностировании гипергликемии составила 12,3 года [2; 31]. Самый ранний возраст пациентки, у которой обнаружена мутация в гене *GCK*, был 3 месяца. Это был ребенок пробанда с MODY 2. Только у одного пробанда определялся наследственный анамнез по СД, у родственника одного пациента гипергликемия выявлена при обследовании, в 3 семьях мутации диагностированы при нормальных показателях углеводного обмена. У одного пробанда мутации у родственников отсутствовали.

У 9 из 11 пациентов отсутствовали клинические проявления нарушений углеводного обмена, а у трех из них (родственники пробандов) MODY 2 диагностирован на доклиническом этапе (показатели гликемии натощак, через 2 ч после еды, гликированного гемоглобина и С-пептида – в пределах референсных значений) на основании выявления характерной мутации. Среди сопутствующих заболеваний: у 3 пациентов в анамнезе определялась патология щитовидной железы, у 2 – дислипидемия, у 1 – АГ, у 1 – МАУ при двустороннем нефроптозе.

У всех пациентов с MODY 2 был достигнут целевой уровень HbA_{1c}, медиана которого составила 6,0% [5,5;6,5] у пробандов и 5,7% [4,9; 6,1] – у родственников с мутациями в гене *GCK*. Уровень С-пептида незначительно был снижен у двух пациентов (нормальные значения 0,7–1,9 нг/мл), его медиана у пробандов – 0,8 нг/мл [0,4;1,1], у родственников – 1,3 нг/мл [1,1;1,7]. Диабетических осложнений выявлено не было. Один пробанд до верификации диагноза использовал инсулинотерапию, после диагностирования мутации в гене *GCK* он был переведен на препараты сульфонилмочевины с положительным эффектом. Девять пациентов достигали нормогликемии рациональным питанием, 1 – инсулинотерапией (0,1 ЕД/кг). Таким образом, данный подтип MODY имеет в большинстве случаев бессимптомное начало, мягкое течение, диагностируются стабильные показатели гликемии, не характерны диабетические осложнения, большинство пациентов не нуждаются в медикаментозной сахароснижающей терапии (см. табл. 1).

MODY 3

MODY3 диабет диагностирован у двух лиц женского пола, 11 лет и 41 года (табл. 2). У первой пациентки были жалобы на утомляемость, сухость во рту, в анамнезе выявлялись единичные кратковременные приступы с судорогами и потерей сознания (диагноз эпилепсии не подтвержден), которые самостоятельно купировались. СД диагностирован в трех поколениях, объективный статус без отклонений, параклинические данные были без особенностей, терапию не получала, минимальный уровень гликемии по суточному мониторингу составил 4,8 ммоль/л, максимальный – 8,9 ммоль/л, гликемия натощак в пределах нормальных

значений. У второй пациентки гипергликемия выявлена при рутинном обследовании, выставлен диагноз СД2, отягощенная наследственность по СД и заболеваниям щитовидной железы присутствовала в 4 поколениях по женской линии, ранее был диагностирован аутоиммунный тиреоидит, дислипидемия. По данным суточного мониторирования глюкозы, превалировала постпрандиальная гипергликемия. Уровень HbA_{1c} составлял 6,2%. Таким образом, для MODY 3 характерна постпрандиальная гипергликемия, наличие СД в нескольких поколениях.

MODY 8

MODY8 диагностирован у женщины в возрасте 37 лет, которая ранее наблюдалась с диагнозом СД1 (табл. 2). При дебюте заболевания в 32 года во время 1-й беременности наблюдался кожный зуд, постпрандиальная гипергликемия до 11 ммоль/л. При осмотре выявлены кожные высыпания, ИМТ – 23,6 кг/м². Проведено суточное мониторирование глюкозы, по результатам которого определялась постпрандиальная гипергликемия. Уровень HbA_{1c} составлял 7,5%. В возрасте 32 лет были диагностированы ретинопатия, непролиферативная стадия, периферическая нейропатия. Пациентка использовала базис-болюсный режим инсулинотерапии (Лантус 8 ЕД, Хумалог 10 ЕД в сутки). Таким образом, при данном подтипе MODY определяются диабетические осложнения и не достигнуты целевые показатели углеводного обмена при применении инсулинотерапии.

MODY 12

MODY 12 диагностирован в одной семье у пробанда и его матери (см. табл. 2). Мужчина 29 лет предъявлял жалобы на жжение в ногах, онемение пальцев, головные боли, нечеткость зрения. Из анамнеза известно, что у пациента в детском возрасте были судорожные припадки с потерей сознания, непродолжительные, ни с чем не связанные, купировались самостоятельно в возрасте 9 лет; эпилептическая этиология припадков не подтверждена. У родственников пациента СД определялся в четырех поколениях, как и АГ, в двух поколениях – сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). При обследовании в возрасте 28 лет выявлена гипергликемия натощак и постпрандиальная гипергликемия, гипертриглицеридемия, нефропатия (ХБП С1, А2), периферическая нейропатия, препролиферативная ретинопатия, проведена лазерокоагуляция, атеросклероз брахиоцефальных артерий. Проведено МРТ головного мозга и диагностированы признаки атрофических изменений мозговой ткани в перивентрикулярном белом веществе полушарий дисциркуляторного характера. Пациент в лечении применял базис-болюсный режим инсулинотерапии (24 ЕД в сутки), при этом определялась вариабельность гликемии и частые гипогликемии, уровень HbA_{1c} составлял 7,2%. После верификации типа СД в условиях стационара пациент переведен на ПССП (гликлазид и дапаглифлозин) с положительной динамикой: ста-

билизировался уровень гликемии в течение суток, гипогликемии не зафиксированы, за три месяца уровень HbA_{1c} снизился до 6,6%.

У матери пациента была диагностирована идентичная мутация. В возрасте 30 лет у нее дебютировал СД, избыточной массы тела, ожирения не выявлено. Принимала метформин, уровень HbA_{1c} составил 7,8%, диагностированы диабетическая нейропатия, дислипидемия, артериальная гипертония. После верификации мутации в гене *ABCC8* пациентка была переведена на гликлазид и эмпаглифлозин с положительным эффектом. Таким образом, при MODY 12 диабете определяется отягощенный семейный анамнез по СД и ССЗ в нескольких поколениях, наличие у пациентов сопутствующих неврологических патологий, микрососудистых осложнений при небольшой продолжительности СД, дислипидемии, атеросклероза в молодом возрасте, высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины и ингибиторам SGLT2.

Обсуждение

На данный момент не существует абсолютных критериев для диагностирования определенного типа СД у пациентов с дебютом заболевания в молодом возрасте. Определить точный подтип MODY очень важно, так как от этого зависит тактика ведения пациента, назначение сахароснижающей терапии, профилактика специфических осложнений. Среди подтипов MODY превалируют MODY 2 и 3, на долю остальных подтипов приходится менее 10% [9, 10].

Развитие MODY 2 связано с мутацией в гене *GCK*. Известно более 600 различных мутаций, приводящих к развитию MODY 2, в данной исследовательской работе выявлены еще 2 новые мутации. Несмотря на то, что при *GCK*-MODY нарушена функция β -клеток и гепатоцитов, гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы, обычно умеренная. Тем не менее, нарушения углеводного обмена у носителей мутаций присутствуют с рождения [11], могут быть выявлены уже в первые годы жизни и практически у всех – к завершению полового развития. В нашей исследовательской работе медиана возраста пациентов при диагностировании гипергликемии составила 12 лет, что совпадает с данными других ученых [11].

По данным литературы, средний уровень гликемии при MODY 2 диабете определяется в пределах 5,5–8,0 ммоль/л, в большинстве случаев наблюдается гипергликемия натощак, которая, как правило, не прогрессирует [12]. HbA_{1c} находится, в основном, чуть ниже или чуть выше верхнего предела нормы, повышение уровня глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста через 2 ч после нагрузки глюкозой незначительно. Возможно, отсутствие клинических симптомов и невысокие стабильные уровни гипергликемии обуславливают недостаточную выявляемость данного подтипа СД. Из-за малосимптомного течения MODY 2 диабета у пробандов не всегда определяется отягощенный семейный

анамнез по нарушениям углеводного обмена, а гипергликемия у родственников диагностируется при активном обследовании, что и было показано в данной исследовательской работе.

Показано, что, несмотря на длительный анамнез гипергликемии у пациентов с мутациями в гене *GSK* (в среднем 48,6 лет), распространенность микро- и макрососудистых осложнений диабета такая же, как в популяции [13]. В нашей исследовательской работе диабетические осложнения у пациентов с *MODY 2* также не выявлены. Пациенты с диабетом типа *MODY 2* в детском и подростковом возрасте в большинстве случаев могут находиться только на диете, а возможность назначения сахароснижающей терапии следует рассматривать во время беременности [15].

Развитие *MODY 3* связано с мутациями в гене *HNFA*, который кодирует один из факторов транскрипции, регулирующий экспрессию генов, связанных с липидным и углеводным обменом, синтезом белков острой фазы воспаления [1]. У лиц с развившимся диабетом и у носителей мутаций в ответ на введение глюкозы выявляется нарушение секреции инсулина. Как и у пациентов в нашей исследовательской работе, у лиц с *MODY 3* выявляется постпрандиальная гипергликемия. Наиболее ранним клиническим маркером заболевания у таких больных является глюкозурия, что связано с низким почечным порогом для глюкозы у пациентов с *MODY 3* [13, 14]. Риск развития микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с *MODY 3* очень велик [16]. У пациентов с мутациями в гене *HNFA* определяется нормальный, а иногда и повышенный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, но при этом утрачено их кардиопротективное действие [17]. Пациенты с *MODY 3* часто оказываются чувствительны к препаратам сульфонилмочевины [18, 19], и возможен перевод их с инсулинотерапии на пероральные сахароснижающие препараты с улучшением гликемического контроля. При данном подтипе *MODY* у пациента выявлялись судорожные непродолжительные приступы, ранее в литературе данное явление не описывалось и требует дальнейшего изучения.

Ген *CEL*, ответственный за развитие *MODY 8*, кодирует гликопротеин (CarboxylEsterLipase), секретруемый ацинарными клетками поджелудочной железы в пищеварительный тракт и молочными железами во время лактации в молоко [20]. Механизм развития этой формы диабета неизвестен. У пациентки в нашей исследовательской работе наблюдалось агрессивное течение СД, с наличием осложнений и постпрандиальной гипергликемии. Заболевание характеризуется выявляемыми в раннем детском возрасте нарушениями работы поджелудочной железы, проявляющимися в экскреции липидов с калом и недостаточностью фекальной эластазы, сниженным уровнем витамина Е, аккумуляции жировой ткани в поджелудочной железе, а в возрасте после сорока лет – развитием СД и нейропатологией, связанной с демиелинизацией [21]. Было

показано, что у пациентов с *MODY*, обусловленным мутациями в гене *CEL*, параллельно с манифестацией диабета в поджелудочной железе формируются множественные кисты, их количество коррелирует с возрастом пациентов. Известно, что такие кисты поджелудочной железы являются факторами риска для развития онкологического процесса, из этого было сделано заключение, что пациенты с *MODY 8* имеют повышенный риск развития рака поджелудочной железы [22]. Таким образом, у пациентки с данным подтипом СД оправдано проведение ежегодного УЗИ брюшной полости для скрининга рака поджелудочной железы. Публикации по тактике сахароснижающей терапии при *MODY 8* отсутствуют. Верификация *MODY 12* подтипа очень важна для проведения коррекции сахароснижающей терапии. Ген *ABCC8* кодирует вторую субъединицу АТФ-чувствительных калиевых каналов β -клеток поджелудочной железы – рецептора к сульфонилмочевине (*SUR1*). Закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов необходимо для секреции глюкозостимулированного инсулина β -клетками. Мутации в гене *ABCC8* ассоциированы с развитием *MODY 12*, СД2, гестационного СД и неонатального СД. Также наличие мутаций в гене *ABCC8* может вызвать чрезмерную секрецию инсулина и, в результате, развитие гиперинсулинизма в младенческом возрасте [23]. Наличие мутаций в гене *ABCC8* позволяет скорректировать лечение пациентов с гипергликемией, что связано с чувствительностью у носителей мутантных аллелей генов к препаратам группы сульфонилмочевины. Факт наличия подтвержденной мутации в гене *ABCC8* следует рассматривать как показание для перевода лиц с гипергликемией на лечение препаратами группы сульфонилмочевины, что связано с механизмом их действия [24]. У пробанда и его матери с *MODY 12* была диагностирована дислипидемия, признаки атеросклероза и наследственный анамнез по ССЗ, что может быть фенотипическими маркерами данного подтипа диабета.

Заключение

В представленной исследовательской работе были диагностированы четыре различных подтипа *MODY* (2, 3, 8, 12), различающихся по своему течению, наличию осложнений и тактике лечения. С развитием молекулярной генетики наши знания о моногенных формах СД пополняются, но до сих пор остается много аспектов, требующих дальнейшего изучения.

Выводы

1. При диагностировании *MODY* у пациентов сибирского региона были выявлены три новые мутации, возможно, специфичные для Сибири.
2. У пациентов с *MODY* семейный анамнез определяется в 60%, поэтому отсутствие родственников с гипергликемией не исключает диагноз данного типа СД.

3. В дебюте заболевания у большинства пациентов с MODY отсутствовали клинические проявления нарушений углеводного обмена, что требует более тщательного проведения скрининга для выявления нарушений углеводного обмена у лиц, находящихся в группах риска по моногенным формам диабета.
4. Редкие подтипы MODY, такие как 8 и 12, имеют более агрессивное течение, чем MODY 2 и 3, что обуславливает целесообразность дальнейшего выявления и подробного изучения именно данных нозологий.
5. При диагностировании конкретного подтипа MODY в большинстве случаев возможен перевод пациентов с инсулинотерапии на пероральные сахароснижающие препараты (преимущественно, класс сульфонилмочевины), что улучшает качество жизни пациента, течение самого заболевания и снижает финансовые затраты на лечение.

Дополнительная информация

Финансирование работы

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ в рамках научного проекта №14-15-00496.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Овсянникова А.К. — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Рымар О.Д. — концепция и дизайн исследования; Шахтшнейдер Е.В. — анализ полученных данных, написание текста; Воропаева Е.Н. — выполнение молекулярно-генетического исследования; Иваношук Д.Е. — выполнение молекулярно-генетического исследования; Воевода М.И. — концепция и дизайн исследования.

Список литературы

References

1. Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1878-1884. doi: 10.2337/dc11-0035
2. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А. и др. Молекулярная генетика и клинические особенности моногенных форм сахарного диабета. // Вестник РАМН. — 2012. — №1 — С. 81-86. [Peterkova VA, Kuraeva TL, Prokof'ev SA, et al. Molecular genetics and clinical aspects of monogenic diabetes mellitus. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;(1):81-86. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i1.115.
3. Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Сазонова О.В., и др. Клинико-генетические аспекты MODY диабета. — Новосибирск: Издательство Сибирского отделения Российской Академии Наук; 2015. [Rymar OD, Ovsyannikova AK, Sazonova OV, et al. *Kliniko-geneticheskie aspekty MODY diabeta*. Novosibirsk: Izdatel'stvo Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi Akademii Nauk; 2015. (In Russ).]
4. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Еремина И.А., и др. Особенности течения MODY3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. — 2013. — Т. 16. — №2. — С. 88-93. [Kuraeva TL, Sechko EA, Eremina IA, Ivanova ON, Prokof'ev SA. MODY3 in the child with type 2 diabetes mellitus phenotype: case report. *Diabetes mellitus*. 2013;16(2):88-93. (In Russ).] doi: 10.14341/2072-0351-3762
5. Hattersley AT. Diagnosis of Maturity-Onset Diabetes of the Young in the Pediatric Diabetes Clinic. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2000;13(Supplement). doi: 10.1515/jpem-2000-s615
6. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS ONE*. 2012;7(6), p.e37423. doi: 10.1371/journal.pone.0037423.
7. Bonnefond A, Philippe J, Durand E, et al. Whole-exome sequencing and high throughput genotyping identified KCNJ11 as the thirteenth MODY gene. *PLoS One*. 2012;7(6):e37423. doi: 10.1371/journal.pone.0037423
8. Орлов А.И. Прикладная статистика. — Москва: Экзамен; 2004. [Orlov AI. *Prikladnaya statistika*. Moscow: Ekzamen; 2004. (In Russ).]
9. Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:101-108. doi: 10.2147/DMSO.S23353
10. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343:d6044. doi: 10.1136/bmj.d6044
11. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России. // Проблемы Эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — №5. — С. 14-25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zilberman LI, Ivanova ON, Mayorov AY, Koksharova EO, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2016;61(5):14-25. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201561514-25
12. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. Моногенные формы сахарного диабета у детей и подростков. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. / Под редакцией академика РАН и РАМН Дедова ИИ, профессора Шестаковой МВ. — М: Медицинское информационное агентство; 2011. [Peterkova VA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. Monogennye formy sakharnogo diabeta u detei i podrostkov. *Sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika*. Ed by akademik RAN i RAMN Dedova II, professor Shestakovoi MV. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. (In Russ)].
13. Henzen C. Monogenic diabetes mellitus due to defects in insulin secretion. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13690. doi: 10.4414/smw.2012.13690
14. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетическая основа и клинко-лабораторные проявления // Проблемы Эндокринологии. — 2015. — Т. 61. — №3. — С. 16-22. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zil'berman LI, Ivanova ON, Peterkova VA. MODY3 in the children and adolescents: the molecular-genetic basis and clinico-laboratory manifestations. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(3):16-22. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201561316-22.
15. Thanabalasingham G, Kaur K, Talbot F, et al. Atypical phenotype associated with reported GCK exon 10 deletions: Clinical judgement is needed alongside appropriate genetic investigations. *Diabet Med*. 2013;30(8):e233-238. doi: 10.1111/dme.12210
16. Steele AM, Shields BM, Shepherd M, et al. Increased all-cause and cardiovascular mortality in monogenic diabetes as a result of mutations in the HNF1A gene. *Diabet Med*. 2010;27(2):157-161. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02913.x
17. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(4):200-213. doi: 10.1038/ncpendmet0778
18. Habeb AM, George ET, Mathew V, Hattersley AL. Response to oral gliclazide in a pre-pubertal child with hepatic nuclear factor-1 alpha maturity onset diabetes of the young. *Ann Saudi Med*. 2011;31(2):190-193. doi: 10.4103/0256-4947.75590
19. Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петряйкина Е.Е., и др. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания // Проблемы Эндокринологии. — 2014. — Т. 60. — №1. — С. 51-56. [Zubkova NA, Arbatskaya NY, Petryaikina EE, Malievsky OA, Tulpakov AN. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(1):51-56. (In Russ).] doi: 10.14341/probl201460151-56.
20. Воевода М.И., Иванова А.А., Шахтшнейдер Е.В., и др. Молекулярно-генетические основы MODY-диабета. // Терапевтический архив. — 2016. — Т. 88. — №4 — С. 117-124. [Voevoda MI, Ivanova AA, Shakhshneider EV, et al. Molekulyarno-geneticheskie osnovy MODY-diabeta. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(4):117-124. (In Russ).]
21. Tjora E, Wathle G, Engjom T, et al. Severe pancreatic dysfunction but compensated nutritional status in monogenic pancreatic disease caused by carboxyl-ester lipase mutations. *Pancreas*. 2013;42(7):1078-1084. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182920e9c
22. Raeder H, McAllister FE, Tjora E, et al. Carboxyl-ester lipase maturity-onset diabetes of the young is associated with development of pancreatic cysts and upregulated MAPK signaling in secretin-stimulated duodenal fluid. *Diabetes*. 2014;63(1):259-269. doi: 10.2337/db13-1012

23. D'Amato E, Tammaro P, Craig TJ, et al. Variable phenotypic spectrum of diabetes mellitus in a family carrying a novel KCNJ11 gene mutation. *Diabet Med.* 2008;25(6):651-656. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02443.x
24. Haghverdizadeh P, Sadat Haerian M, Haghverdizadeh P, Sadat Haerian B. ABCC8 genetic variants and risk of diabetes mellitus. *Gene.* 2014;545(2):198-204. doi: 10.1016/j.gene.2014.04.040

Информация об авторах [Authors Info]

Овсянникова Алла Константиновна, к.м.н., научный сотрудник [Alla K. Ovsyannikova, MD, PhD, research associate]; адрес: 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, Borisa Bogatkova st., Novosibirsk, 630089 Russian Federation]; eLibrary SPIN-код: 7431-5997; e-mail: aknikolaeva@bk.ru.

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н. [Oksana D. Rymar, MD, PhD]; eLibrary SPIN-код: 8345-9365; email: orymar23@gmail.com. Шахтштейдер Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник [Elena V. Shakhtshneider, MD, PhD, senior research associate]; eLibrary SPIN-код: 9453-9067; email: 2117409@mail.ru.

Воропаева Елена Николаевна, к.м.н., научный сотрудник [Elena N. Voropaeva, MD, PhD, research associate]; eLibrary SPIN-код: 4424-2094; email: vena.81@mail.ru.

Иванощук Динара Евгеньевна, научный сотрудник [Dinara E. Ivanoshchuk, MD, research associate]; eLibrary SPIN-код: 8294-6980; email: dinara2084@mail.ru.

Воевода Михаил Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Mikhail I. Voevoda, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN-код: 6133-1780; email: mvoevoda@ya.ru.

Цитировать:

Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Шахтштейдер Е.В., Воропаева Е.Н., Иванощук Д.Е., Воевода М.И. MODY в Сибири – молекулярная генетика и клинические проявления // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №1. – С. 5-12. doi: 10.14341/DM7920

To cite this article:

Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhtshneider EV, Voropaeva EN, Ivanoshchuk DE, Voevoda MI. MODY in Siberia – molecular genetics and clinical characteristics. *Diabetes mellitus.* 2017;20(1):5-12. doi: 10.14341/DM7920