



Солнцева А.В.<sup>1</sup>, Беляева Е.А.<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> 2-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

## Моногенный сахарный диабет, ассоциированный с мутацией гена глюкокиназы: клинический случай ранней диагностики и краткий обзор литературы

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание статьи – Беляева Е.А., Солнцева А.В.; редактирование статьи – Солнцева А.В.

Подана: 10.12.2021

Принята: 16.05.2022

Контакты: e.a.yarosh@gmail.com

### Резюме

Сахарный диабет взрослого типа у молодых (MODY) является наиболее распространенной формой моногенного диабета. Заболевание возникает в результате мутации одного из генов, которые участвуют в синтезе и секреции инсулина. На сегодняшний день выделено 14 подтипов MODY, классифицированных по этиологической мутации. Один из часто встречающихся вариантов заболевания вызван инактивирующей мутацией гена фермента глюкокиназы. Для него характерна бессимптомная гипергликемия натощак, которая в большинстве случаев выявляется при проведении профилактических осмотров. Секретция эндогенного инсулина остается сохранной. При лабораторном исследовании уровни антител к различным структурам островковых клеток ниже диагностического значения. Окончательный диагноз верифицируется на основании молекулярно-генетического исследования.

Значительная вариабельность клинико-лабораторных показателей пациентов затрудняет своевременную постановку диагноза. Раннее выявление заболевания позволяет выбрать рациональную тактику наблюдения и лечения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет взрослого типа у молодых, моногенный диабет, глюкокиназа, бессимптомная гипергликемия, дети

Solntsava A.<sup>1</sup>, Belyayeva E.<sup>2</sup> ✉<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus<sup>2</sup> 2<sup>nd</sup> City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

# Monogenic Diabetes Associated with the Glucose Gene Mutation: a Clinical Case of Early Diagnosis and a Brief Review of Literature

**Conflict of interest:** nothing to declare.**Authors' contribution:** concept and design of the study, collection and processing of material, writing an article – Belyayeva E., Solntsava A.; article editing – Solntsava A.

Submitted: 10.12.2021

Accepted: 16.05.2022

Contacts: e.a.yarosh@gmail.com

## Abstract

Maturity onset diabetes of the young (MODY) is the most common form of monogenic diabetes. The disease occurs as a result of a mutation in one of the genes involved in the synthesis and secretion of insulin. To date, 14 MODY subtypes have been identified, classified by etiological mutation. One of the most common variants of the disease is caused by an inactivating mutation of the glucokinase gene. It is characterized by asymptomatic fasting hyperglycemia, which in most cases is detected during preventive examinations. The secretion of endogenous insulin remains intact. In a laboratory study, the levels of antibodies to various structures of the islet cells are below the diagnostic value. The verification of final diagnosis based on molecular genetic research.

Significant variability of clinical and laboratory parameters of patients makes it difficult to make a timely diagnosis. Early detection of the disease allows to choose a rational tactics for monitoring and treating.

**Keywords:** maturity onset type diabetes of young people, monogenic diabetes, glucokinase, asymptomatic hyperglycemia, children

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет взрослого типа у молодых (maturity onset diabetes of the young, MODY) является клинически и генетически гетерогенной группой эндокринных нарушений, возникающих в результате мутации одного из генов, которые участвуют в регуляции функции бета-клеток поджелудочной железы [1].

На подгруппу MODY приходится от 1 до 6% случаев детского диабета во всем мире [2]. В экономически развитых странах частота MODY составляет 1–2% [3]. Самая низкая заболеваемость зарегистрирована среди населения Канады (0,4 случая на 100 000 детей) [4].

На сегодняшний день определены 14 генов, мутации которых являются причиной развития MODY. 1–6-й подтипы диабета взрослого типа у молодых обусловлены нарушением синтеза ферментов глюкокиназы (GCK), ядерных факторов гепатоцитов (HNF)

4α (HNF4α), 1α (HNF1α), 1β (HNF1β), панкреатического и дуоденального гомеобокса 1 (PDX1), фактора транскрипции нейрогенной дифференцировки 1 (NEUROD1). Еще 8 генных мутаций (Kruppel-подобный фактор 11 (KLF11); карбоксилэфирная липаза (CEL); ген, кодирующий фактор транскрипции PAX4; инсулин (INS); В-лимфоцитарная тирозинкиназа (BLK); ген, кодирующий рецептор сульфонилмочевины (ABCC8); ген субъединицы АТФ-зависимого калиевого канала (KCNJ11); ген, кодирующий белковую молекулу взаимодействия между сигнальными путями адипонектина и инсулина (APPL1)) были определены как возможно причинные в подтипах MODY 7–14 [5].

Классификация подтипов MODY по этиологической мутации и частота их встречаемости представлены в таблице [5, 6].

Распространенность и распределение частоты подтипов MODY варьируют в зависимости от исследуемой популяции.

В Японии 48,1% клинических случаев неаутоиммунного диабета у детей имеют описанные ранее генные дефекты, связанные с MODY (GCK, 22,8%; HNF1α, 13,9%; HNF4α, 3,8%; HNF1β, 7,6%), в 51,9% случаев причинная мутация не выявлена. В Корее только в 10% клинических случаев MODY, манифестировавших в возрасте до 18 лет, установлены мутации генов GCK (2,5%), HNF1α (5%) и HNF1β (2,5%). Авторы исследования предполагают существование дополнительных мутаций, характерных для азиатских популяций [5].

Наиболее распространенными подтипами диабета взрослого типа у молодых являются HNF4α-MODY (MODY 1), GCK-MODY (MODY 2), HNF1α-MODY (MODY 3), HNF1β-MODY (MODY 4). Имеются различия в клинических проявлениях, данных лабораторного обследования пациентов, а также особенности терапии, связанные с патогенезом заболевания.

**HNF4α-MODY.** Ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа (HNF4α) кодируется геном, расположенным на 20-й хромосоме, экспрессируется в печени, бета-клетках поджелудочной железы и почках [7]. Гетерозиготность по HNF4α у плода приводит к

#### Классификация MODY по этиологической мутации MODY classification by etiological mutation

| Подтип MODY | Мутация гена | Локус гена | Частота встречаемости (% среди MODY) |
|-------------|--------------|------------|--------------------------------------|
| MODY 1      | HNF4α        | 20q13      | 3,8–10                               |
| MODY 2      | GCK          | 17p13      | 8–30                                 |
| MODY 3      | HNF1α        | 12q24      | 13,9–53                              |
| MODY 4      | PDX1         | 13q12.2    | <1                                   |
| MODY 5      | HNF1β        | 17q12      | 5–7,8                                |
| MODY 6      | NEUROD1      | 2q31       | <1                                   |
| MODY 7      | KLF11        | 2p25       | <1                                   |
| MODY 8      | CEL          | 9q34       | <1                                   |
| MODY 9      | PAX4         | 7p32       | <1                                   |
| MODY 10     | INS          | 11p13      | <1                                   |
| MODY 11     | BLK          | 8p23.1     | <1                                   |
| MODY 12     | ABCC8        | 11p15      | <1                                   |
| MODY 13     | KCNJ11       | 11p15.1    | <1                                   |
| MODY 14     | APPL1        | 3p14.3     | <1                                   |

макросомии из-за гиперинсулинемии во внутриутробном периоде и последующей неонатальной транзиторной или стойкой гипогликемии, которая чувствительна к ди-азоксиду [5]. В последующем происходит постепенное снижение секреции инсулина, которое обуславливает нарушение толерантности к глюкозе в возрасте 16–18 лет. Для фенотипа HNF4α-MODY характерно изменение соотношения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение коэффициента атерогенности и триглицеридов [8]. При лечении HNF4α-MODY первой линией терапии являются препараты сульфонилмочевины [9].

**GCK-MODY.** Вызван гетерозиготными инактивирующими мутациями в гене фермента глюкокиназы (GCK), который расположен на 7-й хромосоме. Глюкокиназа катализирует фосфорилирование глюкозы до глюкозо-6-фосфата (это первая лимитирующая стадия метаболизма глюкозы). Фермент преимущественно экспрессируется в бета-клетках поджелудочной железы, где регулирует секрецию инсулина, изменяя скорость фосфорилирования глюкозы в соответствии с ее концентрацией в плазме. Таким образом, глюкокиназа выполняет роль сенсора глюкозы для поджелудочной железы [5, 6].

Гетерозиготные инактивирующие мутации в гене GCK снижают способность фермента фосфорилировать глюкозу до глюкозо-6-фосфата, что вызывает гипергликемию. У здоровых людей бета-клетки поджелудочной железы наиболее чувствительны к повышению уровня глюкозы при концентрациях 5,5–6,0 ммоль/л. У пациентов с GCK-MODY пиковая чувствительность бета-клеток отмечена при более высоких концентрациях глюкозы (6,5–7,5 ммоль/л), а контррегуляторные реакции на гипогликемию активируются при уровне глюкозы 5,0 ммоль/л против 3,9 ммоль/л у здоровых лиц [10].

У пациентов с GCK-MODY регистрируется гликемия натощак от 5,6 до 8,0 ммоль/л. При проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) прирост гликемии через 2 часа составляет менее 3,0 ммоль/л. Значения гликированного гемоглобина (HbA1c) колеблются в диапазоне 5,6–7,6% [11].

Этот подтип моногенного диабета редко связан с хроническими микро- и/или макрососудистыми осложнениями. Пациенты, как правило, не нуждаются в медикаментозном лечении [12].

**HNF1α-MODY.** Мутации гена HNF1α, расположенного на 12-й хромосоме, снижают продукцию ядерного фактора гепатоцитов 1α (HNF1α). Экспрессия HNF1α выявлена в ткани поджелудочной железы, печени, почек, кишечном эпителии. Гетерозиготные мутации HNF1α вызывают прогрессирующую дисфункцию бета-клеток, снижение стимулируемой глюкозой секреции инсулина и порога выделения глюкозы почками [8, 13].

При проведении ПГТТ у пациентов с HNF1α-MODY выявляется значительный постпрандиальный (более 5 ммоль/л) рост гликемии. В общем анализе мочи может быть обнаружена глюкозурия, в биохимическом анализе крови – повышенный уровень липопротеинов высокой плотности. Эугликемия натощак поддерживается вследствие сохранной чувствительности тканей к инсулину, а также нормальному индексу массы тела (ИМТ) [14].

Пациентам рекомендуется придерживаться низкоуглеводной диеты. Препаратами первой линии терапии HNF1α-MODY являются препараты группы сульфонилмочевины. При прогрессировании заболевания и ухудшении компенсации углеводного

обмена рекомендуется добавление к схеме лечения препаратов инсулина длительного действия [15, 16].

**HNF1 $\beta$ -MODY.** Вызван мутациями в гене, кодирующем фактор транскрипции гепатоцитов 1 $\beta$ , экспрессируемый в поджелудочной железе, почках, печени, гонадах и кишечнике. Гипергликемия обусловлена как дисфункцией бета-клеток, снижением продукции инсулина, так и инсулинорезистентностью [14].

Фенотип пациентов с мутациями HNF1 $\beta$  имеет ряд особенностей. Проявления диабета сочетаются с врожденными пороками развития: кистами и дисплазией почек, атрезией мочевыводящих путей, аномалиями строения матки, атрезией семявыносящих протоков, гипоплазией поджелудочной железы [5]. Сочетание аномалий развития почек с сахарным диабетом на фоне выявленной мутации HNF1 $\beta$  носит название синдрома почечных кист и диабета (syndrome of renal cysts and diabetes, SRCAD).

При проведении ПГТТ прирост постпрандиальной гликемии составляет более 5 ммоль/л. В биохимическом анализе крови выявляются повышенные уровни мочевой кислоты, магния, печеночных трансаминаз [14].

Лечение HNF1 $\beta$ -MODY заключается в раннем назначении инсулинотерапии для поддержания нормогликемии и профилактики микрососудистых осложнений [16, 17].

## ■ ДИАГНОСТИКА

По данным литературы, 80–95% случаев MODY у детей ошибочно принимаются клиницистами за более распространенный сахарный диабет (СД) 1-го типа [18, 19].

В настоящее время не существует единого алгоритма диагностики моногенных форм сахарного диабета [20].

Согласно консенсусу Международного общества по изучению диабета детей и подростков (ISPAD) 2018 года моногенный диабет можно заподозрить по следующим критериям [12]:

1. Диабет, манифестирующий до 6-месячного возраста жизни, либо постановка диагноза в возрасте 6–12 месяцев при отсутствии доказанного аутоиммунитета (отсутствие антител к островковым клеткам) и наличии врожденных пороков развития.
2. Отягощенный семейный анамнез по нарушениям углеводного обмена: один родственник или более первой линии родства с сахарным диабетом.
3. Отсутствие островковых аутоантител на момент постановки диагноза СД.
4. Низкая потребность в инсулине и определяемый уровень С-пептида, которые сохраняются после фазы частичной ремиссии (более 3–5 лет после постановки диагноза).

В 2019 году Hattersley с соавторами на 55-м Конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) был представлен онлайн-калькулятор вычисления вероятности MODY на основании клинической картины и лабораторных данных пациентов. Чувствительность данного метода составила 52%, специфичность – 98% [21].

Окончательный диагноз MODY устанавливается на основании молекулярно-генетического исследования. Отбор кандидатов для его проведения основан на клинических и лабораторных данных пациентов.

Существует несколько видов генетической диагностики диабета взрослого типа у молодых, среди которых выделяют целенаправленное геномное тестирование

(серийный анализ одного гена или мультигенная панель) и полное геномное секвенирование [22]. Секвенирование ДНК по Сэнгеру является «золотым стандартом» скрининга мутаций [14].

Shields с соавторами (2017) предложили использование дополнительных лабораторных показателей (биомаркеров) с целью отбора кандидатов на молекулярно-генетическое исследование. Для оценки уровня эндогенного инсулина определялось соотношение С-пептида/креатинина в моче (postprandial urinary C-peptide creatinine ratio, UCPCR). Пациентам с достаточной секрецией собственного инсулина (отсекающее значение UCPCR  $\geq 0,2$  нмоль/ммоль) и при отрицательных титрах антител к глутаматдекарбоксилазе (anti-GAD) и тирозинфосфатазе (anti-IA2) проводили молекулярно-генетическое тестирование на варианты этиологических мутаций генов MODY. Авторами было установлено, что использование специфических биомаркеров увеличило число выявленных случаев MODY на 63% по сравнению с методом, основанным только на клинических критериях [23].

В связи со значительной вариабельностью клинико-лабораторных данных и редкой встречаемостью в клинической практике случаев ранней диагностики MODY для врачей-эндокринологов представляет интерес наше наблюдение.

## ■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ребенок Г.: паспортный возраст 4 года 3 месяца. При проведении ежегодного профилактического обследования были впервые выявлены изменения в биохимическом анализе крови. В связи с этим мать обратилась к эндокринологу городского детского амбулаторного эндокринологического отделения УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска.

Рост 108 см (75-й перцентиль), вес 19,3 кг (75-й перцентиль). Генетический рост – 180,5 см (75-й перцентиль). Индекс массы тела (ИМТ) 16,6 кг/м<sup>2</sup> (50-й перцентиль). Физическое развитие среднее, гармоничное. Стадия полового развития по Таннеру – 1: Ax1 P1 G1 testis 2/2 в мошонке. При физикальном исследовании патологических изменений по органам и системам не выявлено. Состояние удовлетворительное. Субъективных жалоб ребенок и родители не предъявляли.

Анамнез жизни: без особенностей. Перенесенные заболевания: респираторные инфекции 1–2 раза в год.

Семейный анамнез: у матери и дяди по материнской линии – нарушение толерантности к углеводам, у деда по материнской линии – СД 2-го типа.

Глюкоза венозной плазмы натощак – 7,0 ммоль/л (3,5–6,1 ммоль/л). Остальные показатели в пределах нормы: АСТ 9,0 ЕД/л (0–35 ЕД/л), АЛТ 26,0 ЕД/л (0–35 ЕД/л), общий билирубин 7,7 мкмоль/л (3,4–20,4 мкмоль/л), прямой билирубин 3,5 мкмоль/л (от 0 до 5,1 мкмоль/л), мочевины 3,5 ммоль/л (2,5–8,3 ммоль/л), креатинин 44 мкмоль/л (27–42 мкмоль/л), общий белок 60 г/л (60–80 г/л), кальций 2,23 ммоль/л (2,15–2,5 ммоль/л).

На базе амбулаторного эндокринологического отделения было проведено дополнительное обследование: гликированный гемоглобин 6,18% (4,0–6,2%), иммунореактивный инсулин (ИРИ) 21,86 нмоль/л (17,8–178 нмоль/л). В общем анализе мочи не было выявлено глюкозы и кетоновых тел. В кислотно-щелочном состоянии (КЩС) pH капиллярной крови в пределах нормальных значений – 7,40 (7,35–7,45).

При повторном исследовании гликемии натощак через 3 дня – 6,5 ммоль/л (3,5–6,1 ммоль/л). По результатам ПГТТ уровень гликемии натощак 6,2 ммоль/л (3,5–6,1 ммоль/л), через 2 часа – 7,3 ммоль/л (3,5–7,8 ммоль/л).

Ребенку был поставлен диагноз нарушения гликемии натощак. Рекомендовано ограничение быстроусваиваемых углеводов в ежедневном питании, контроль гликемии 6–8 раз в сутки, повторный осмотр эндокринолога через 3 месяца.

В течение 3 месяцев при проведении самоконтроля уровень гликемии натощак варьировал от 4,8 до 6,2 ммоль/л. При повторном обращении амбулаторно определен уровень гликемии натощак – 6,2 ммоль/л (3,5–6,1 ммоль/л) и гликированного гемоглобина – 6,7% (4,0–6,2%).

С целью уточнения диагноза ребенок был обследован в эндокринологическом отделении Республиканского центра детской эндокринологии УЗ «2-я городская детская клиническая больница».

В гормональном анализе выявлены нормальные уровни ИРИ – 5,6 нмоль/л (2,6–25,0 нмоль/л) и С-пептида – 187,7 пмоль/л (100–1100 пмоль/л) натощак. Через 2 часа после углеводной нагрузки уровень С-пептида составил 335,1 пмоль/л (200–3000 пмоль/л). При определении аутоантител уровень anti-GAD составил 0 МЕ/мл (0–4 МЕ/мл), уровень антител к бета-клеткам – 0,3 МЕ/л (менее 0,5 МЕ/л).

Суточный профиль гликемии: н/т – 6,9 ммоль/л, 12.00 – 6,5 ммоль/л, 18.00 – 6,4 ммоль/л, 22.00 – 6,7 ммоль/л.

Анализ крови на кислотно-щелочное состояние компенсирован: pH 7,41, SBE –0,1 (норма менее 2).

В анализе мочи на глюкозу и кетоны отрицательный результат.

Проведен серологический скрининг на целиакию: повышен уровень антител Ig G к глиадину – 19,5 МЕ/мл (менее 10 МЕ/мл), Ig A к тканевой трансглутаминазе в норме – 0,9 МЕ/мл (менее 10 МЕ/мл). С целью уточнения диагноза проведена ДНК-диагностика наследственной предрасположенности к целиакии: гаплотипы DQ2.5/DQ2.2/DQ8 не были выявлены. Целиакия была исключена.

При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости обнаружена особенность строения левой почки: участок столбчатой гиперплазии паренхимы в среднем сегменте.

Проведено суточное мониторирование глюкозы. Средний уровень гликемии –  $6,17 \pm 1,28$  ммоль/л. Минимальный уровень (3,0 ммоль/л) был зарегистрирован в интервале с 04.00 до 05.00, максимальный (12,0 ммоль/л) – в интервале с 21.00 до 22.00. Время в целевом диапазоне (3,9–11,1 ммоль/л) составило 98,7%.

Поставлен предварительный диагноз: сахарный диабет, неуточненный тип (предположительно MODY 3). Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования.

Исследование крови на поиск мутаций генов GCK, HNF1 $\alpha$ , HNF4 $\alpha$ , HNF1 $\beta$  проводилось по методу Сэнгера в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Мутаций гена HNF4 $\alpha$  не обнаружено, в гене HNF1 $\beta$  выявлена одна доброкачественная мутация (однонуклеотидный полиморфизм с заменой цитозина на тимин), в гене HNF1 $\alpha$  – 6 доброкачественных мутаций (5 однонуклеотидных полиморфизмов, 1 мутация сайта сплайсинга).

Патогенная мутация найдена в 5-м экзоне гена GCK, цитозин заменен на аргинин. Гетерозиготная замена в кодоне ТСА (тимин – цитозин – аргинин), кодирующем аминокислоту серин, на ТАА (тимин – аргинин – аргинин) ведет к образованию стоп-кодона и прекращению синтеза полипептидной цепи.

Окончательный клинический диагноз: сахарный диабет, специфический тип, GCK-MODY. Рекомендовано соблюдение диеты с ограничением быстроусваиваемых углеводов, контроль гликемии ежедневно не менее 6 раз в сутки, анализ крови на гликированный гемоглобин и повторное проведение непрерывного суточного мониторингирования гликемии через 3 месяца в амбулаторных условиях.

## ■ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Skoczek с соавторами, средний возраст постановки диагноза GCK-MODY составляет 24 года [24]. Эти данные подтверждают результаты исследования Wang: на наличие патогенных мутаций MODY были обследованы члены 12 семей, в которых выявлены случаи нарушения толерантности к глюкозе и/или СД. Медиана возраста постановки диагноза составила 24 года. Среди пациентов выявлено 33,3% детей в возрасте 4–10 лет с мутацией гена GCK [25]. Пациенту Г. окончательный диагноз был поставлен в возрасте 5 лет 3 месяцев.

GCK-MODY является причиной случайно выявленной гипергликемии в 23–65% случаев у детей и 0,76% случаев у взрослых в возрасте 30–70 лет [26]. Ранняя постановка диагноза важна, так как позволяет избежать некорректной тактики ведения пациентов, а также необоснованных затрат на их лечение [27].

Манифестация заболевания характеризуется повышением уровня гликемии натощак, выявленным при профилактических медицинских осмотрах [28].

Лабораторные показатели, позволяющие предположить у пациента GCK-MODY, включают [11, 29, 30]:

- персистирующую бессимптомную гипергликемию натощак (5,6–8,5 ммоль/л);
- умеренный (менее чем на 3 ммоль/л) рост постнагрузочной гликемии при проведении ПГТТ;
- уровень гликированного гемоглобина в пределах 5,6–7,6%;
- сохраненную выработку эндогенного инсулина (уровень С-пептида после еды более 200 пмоль/л).

Повышение гликемии натощак до 7,0 ммоль/л у ребенка Г. было выявлено при рутинном обследовании. Максимальное значение показателя гликированного гемоглобина у нашего пациента 6,7%. Уровни С-пептида натощак (187,7 пмоль/л) и после проведения углеводной нагрузки (335,1 пмоль/л) соответствовали нормальным значениям. Также не было зарегистрировано повышения титра anti-GAD и антител к бета-клеткам. Таким образом, лабораторные показатели пациента Г. соответствовали критериям постановки предварительного диагноза специфического типа диабета.

GCK тип MODY наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому пациенты могут иметьотягощенный семейный анамнез по нарушению толерантности к углеводам [31]. Диагноз СД у родственников может не быть установлен, так как заболевание имеет легкое течение и не сопровождается появлением субъективных жалоб. Поэтому отсутствие в семье случаев диабета не позволяет исключить моногенный диабет [29]. У нашего пациента наблюдается характерная семейная история:

нарушение гликемии натощак выявлено у матери (родственник первой линии) и дяди по материнской линии, СД 2-го типа – у деда по материнской линии.

Развитие макро- и микрососудистых осложнений нехарактерно для диабета, вызванного мутацией GCK [32].

Окончательный диагноз MODY устанавливается на основании проведенного молекулярно-генетического исследования. У ребенка Г. была выявлена мутация в гене GCK, приводящая к замене аминокислот в 5-м экзоне, образованию стоп-кодона и, как следствие, прекращению синтеза полипептидной цепи. На момент проведения исследования в литературе замена подобного типа не описана.

Медикаментозная терапия пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином у пациентов с GCK-MODY не проводится, так как не улучшает показателей компенсации углеводного обмена [33]. Соблюдение диеты с ограничением рафинированных углеводов способствует снижению уровня гликированного гемоглобина за счет уменьшения поспрандиальных гликемических пиков [34].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совпадение клинических характеристик MODY с другими распространенными типами диабета зачастую приводит к постановке неверного диагноза и, как следствие, выбору неадекватной тактики лечения пациентов.

Предполагать наличие специфического типа диабета стоит у лиц с отягощенным семейным анамнезом, нарушением углеводного обмена по результатам ПГТТ, а также отрицательным уровнем антител к различным структурам островковых клеток. Окончательный диагноз устанавливается на основании проведения молекулярно-генетического исследования.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sanyoura M., Philipson L.H., Naylor R. (2018) Monogenic diabetes in children and adolescents: recognition and treatment options. *Curr Diab Rep*, vol. 18, no 8, p. 58. doi: 10.1007/s11892-018-1024-2
2. Al-Kandari H., Al-Abdulrazzaq D., Davidsson L. (2021) Identification of Maturity-Onset-Diabetes of the Young (MODY) mutations in a country where diabetes is endemic. *Sci Rep*, no 11, p. 16060. doi: 10.1038/s41598-021-95552-z
3. Guja C., Guja L. (2013) Landscape of monogenic diabetes in the third millennium. *Proc Rom Acad Ser B*, vol. 15, no 3, pp. 217–232.
4. Amed S., Dean H.J., Panagiotopoulos C. (2010) Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: a prospective national surveillance study. *Diabetes Care*, no 33, pp. 786–791. doi: 10.2337/dc09-1013
5. Urakami T. (2019) Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*, no 12, pp. 1047–1056. doi: 10.2147/DMSO.S179793
6. Gaál Z., Szűcs Z., Kántor I., Luczay A., Tóth-Heyn P., Benn O., Balogh I. (2021) A Comprehensive Analysis of Hungarian MODY Patients – Part II: Glucokinase MODY Is the Most Prevalent Subtype Responsible for about 70% of Confirmed Cases. *Life*, vol. 11, no 8, p. 771. doi: 10.3390/life11080771
7. Firdous P., Nissar K., Ali S., Ganai B.A., Shabir U., Hassan T., Masoodi S.R. (2018) Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. *Front. Endocrinol*, no 9, p. 253. doi: 10.3389/fendo.2018.00253
8. Nkonge K.M., Nkonge D.K., Nkonge T.N. (2020) The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol*, no 6, p. 20. doi: 10.1186/s40842-020-00112-5
9. Horikawa Y. (2018) Maturity-onset diabetes of the young as a model for elucidating the multifactorial origin of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*, vol. 9, no 4, pp. 704–712. doi: 10.1111/jdi.12812
10. Rudland V.L. (2019) Diagnosis and management of glucokinase monogenic diabetes in pregnancy: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*, no 12, pp. 1081–1089. doi: 10.2147/DMSO.S186610
11. Chakera A.J., Steele A.M., Gloyd A.L., Shepherd M.H., Shields B., Ellard S., Hattersley A.T. (2015) Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care*, vol. 38, no 7, pp. 1383–1392. doi: 10.2337/dc14-2769
12. Hattersley A.T., Greeley S.A.W., Polak M. (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, vol. 19, no 27, pp. 47–63. doi: 10.1111/pedi.12772
13. Inoue I., Nakaoka H. (2018) *Genetics of diabetes: are they thrifty genotype? Evolution of the human genome I: the genome and genes*. Tokyo: Springer, p. 265–72. doi: 10.1007/978-4-431-56603-8

14. McDonald T.J., Ellard S. (2013) Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem.*, vol. 50, no 5, pp. 403–415. doi: 10.1177/0004563213483458
15. Naylor R., Knight Johnson A., del Gaudio D. (2018) *Maturity-onset diabetes of the young overview*. GeneReviews, Seattle: University of Washington.
16. Delvecchio M., Pastore C., Giordano P. (2020) Treatment options for MODY patients: a systematic review of literature. *Diabetes Ther.*, vol. 11, no 8, pp. 1667–1685. doi: 10.1007/s13300-020-00864-4
17. Warnecke K., Kummer S., Raile K., Grulich-Henn J., Woelfle J., Steichen E. (2019) Frequency and characteristics of MODY 1 (HNF4A mutation) and MODY 5 (HNF1B mutation): analysis from the DPV database. *J Clin Endocrinol Metab.*, vol. 104, no 3, pp. 845–855. doi: 10.1210/je.2018-01696
18. Juszczak A., Pryse R., Schuman A., Owen K.R. (2016) When to consider a diagnosis of MODY at the presentation of diabetes: aetiology matters for correct management. *Br J Gen Pract.*, vol. 66, no 647, pp. 457–459. doi: 10.3399/bjgp16X685537
19. Kleinberger J.W., Pollin T.I. (2015) Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep.*, vol. 15, no 12, p. 110. doi: 10.1007/s11892-015-0681-7
20. Urbanová J., Brunerová L., Brož J. (2018) Hidden MODY – Looking for a Needle in a Haystack. *Front. Endocrinol.*, no 9, p. 355. doi: 10.3389/fendo.2018.00355
21. Hattersley A., McDonald T., Shepherd M., Hudson M., Colclough K., Ellard S., Pearson E., Shields B. (2019) Use of the MODY probability calculator in the real-world setting. *Diabetologia*, vol. 62, no 11, p. 144.
22. Yahya T.O., Ufuoma S.B. (2020) Genetics and Pathophysiology of Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY): A Review of Current Trends. *Oman Med J.*, vol. 35, no 3, p. 126. doi: 10.5001/omj.2020.44
23. Shields B.M., Shepherd M., Hudson M., McDonald T.J., Colclough K., Peters J., Hattersley A.T. (2017) Population-Based Assessment of a Biomarker-Based Screening Pathway to Aid Diagnosis of Monogenic Diabetes in Young-Onset Patients. *Diabetes Care.*, vol. 40, no 8, pp. 1017–1025. doi: 10.2337/dc17-0224
24. Skoczek D., Dulak J., Kachamakova-Trojanowska N. (2021) Maturity Onset Diabetes of the Young – New Approaches for Disease Modelling. *Int J Mol Sci.*, vol. 22, no 14, p. 7553. doi: 10.3390/ijms22147553
25. Wang Z., Diao C., Liu Y. (2019) Identification and functional analysis of GCK gene mutations in 12 Chinese families with hyperglycemia. *J Diabetes Investig.*, vol. 10, no 4, pp. 963–971. doi: 10.1111/jdi.13001
26. Chakera A.J., Steele A.M. (2015) Recognition and Management of Individuals With Hyperglycemia Because of a Heterozygous Glucokinase Mutation. *Diabetes Care.*, vol. 38, no 7, pp. 1383–1392. doi: 10.2337/dc14-2769
27. Pinelli M., Acquaviva F., Barbetti F. (2013) Identification of candidate children for maturity-onset diabetes of the young type 2 (MODY2) gene testing: a seven-item clinical flowchart (7-IF). *PLoS One.*, vol. 8, no 11, p. 79933. doi: 10.1371/journal.pone.0079933
28. Sanyour M., Letourneau L., Knight Johnson A.E., del Gaudio D., Greeley S.A.W., Philipson L.H., Naylor R.N. (2019) GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: Description of 27 unpublished variants. *Diabetes Res Clin Pract.*, no 151, pp. 231–236. doi: 10.1016/j.diabres.2019.04.017
29. Noorian S., Sayarifard F., Farhadi E., Barbetti F., Rezaei N. (2013) GCK Mutation in a Child with Maturity Onset Diabetes of the Young, Type 2. *Iran J Pediatr.*, vol. 23, no 2, pp. 226–228.
30. McDonald T.J., Ellard S. (2013) Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Ann Clin Biochem.*, vol. 50, pp. 403–415. doi: 10.1177/0004563213483458
31. Gordon K., Yao M., Siegel R., Stackpole K. (2019) A Case of a 13-Year-Old Female With Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Identified by School-Based Cardiovascular Screening. *Glob Pediatr Health.*, vol. 6. doi: 10.1177/2333794X19874215
32. Steele A.M., Shields B.M., Wensley K.J., Colclough K., Ellard S., Hattersley A.T. (2014) Prevalence of Vascular Complications Among Patients With Glucokinase Mutations and Prolonged, Mild Hyperglycemia. *JAMA.*, vol. 311, pp. 279–286. doi: 10.1001/jama.2013.283980
33. Stride A., Shields B., Gill-Carey O. (2014) Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia*, vol. 57, no 1, pp. 54–56. doi: 10.1007/s00125-013-3075-x
34. Klupa T., Solecka I., Nowak N., Szopa M., Kiec-Wilk B., Skupien J., Trybul I., Matejko B., Mlynarski W., Malecki M.T. (2011) The influence of dietary carbohydrate content on glycaemia in patients with glucokinase maturity-onset diabetes of the young. *J Int Med Res.*, vol. 39, no 6, pp. 2296–2301. doi: 10.1177/147323001103900627