

ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВЗРОСЛОГО ТИПА У МОЛОДЫХ ЛИЦ СТАРШЕ 18 ЛЕТ, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЕЙ ГЕНА ГЛЮКОКИНАЗЫ (GSK-MODY): ДАННЫЕ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ



© А.К. Овсянникова^{1,2*}, Е.В. Шахтшнейдер¹, Д.Е. Иванощук¹, М.И. Воевода¹, О.Д. Рымар¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики», Новосибирск

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск

Несмотря на то что у большинства пациентов молодого возраста с гипергликемией диагностируется сахарный диабет 1 (СД1) и 2 типов (СД2), до 10% всех случаев заболевания приходятся на MODY (сахарный диабет взрослого типа у молодых). Опубликованные научные работы показывают особенности дебюта, лабораторные и генетические характеристики MODY в российской популяции. В Российской Федерации опубликованы единичные данные о клиническом течении данной нозологии.

ЦЕЛЬ. Изучить характеристики 3-летнего течения MODY, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GSK-MODY), диагностированного после 18 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. 85 пробандам и 46 родственникам первой и второй степени родства с клиническим диагнозом GSK-MODY проведены осмотр, биохимический и гормональный анализы крови, УЗИ, молекулярно-генетическое исследование. Через 3 года после верификации патогенных мутаций, ассоциированных с GSK-MODY, пациенты были приглашены на повторный визит. При втором посещении всем участникам выполнены все клинические, биохимические, ультразвуковые и функциональные методы обследования, идентичные первому визиту.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Из 85 пациентов сибирского региона с фенотипом GSK-MODY диагноз был верифицирован молекулярно-генетическим методом у 25 пробандов (29,4%). У 33 из 46 (71,7%) родственников пациентов с GSK-MODY были диагностированы идентичные мутации. У 31 пациента с GSK-MODY, диагностированным после 18 лет, в течение 3 лет проводилось динамическое наблюдение. У большинства пациентов старше 18 лет отсутствовали клинические проявления нарушений углеводного обмена в момент диагностики GSK-MODY и через три года после верификации заболевания. Среди сопутствующих патологий преобладали высыпания на коже и аллергические реакции. У пациентов с GSK-MODY определялась сохраненная секреция β -клеток, достигнуты целевые показатели HbA_{1c} . При данном типе СД преобладает невысокая гипергликемия натощак, которая сохраняется даже после коррекции терапии. Среди характеристик углеводного обмена, биохимических, липидных и гормональных показателей при верификации GSK-MODY и через 3 года наблюдения достоверных различий не получено, что показывает стабильное течение заболевания. Половина пациентов достигают нормогликемии рациональным питанием, два пациента с GSK-MODY в течение трех лет после определения диагноза переведены с инсулинотерапии на пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Среди ПССП до верификации GSK-MODY большинство пациентов использовали метформин, после — ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты трехлетнего наблюдения за группой пациентов с GSK-MODY демонстрируют непрогрессирующее течение данного типа СД со стабильными показателями углеводного обмена и сохраняющейся через 3 года наблюдения невысокой гипергликемией натощак. При верификации GSK-MODY и достижении рациональным питанием целевых показателей гликированного гемоглобина и постпрандиальной гликемии, даже при определении невысокого уровня гипергликемии натощак, назначение ПССП в большинстве случаев не показано.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; MODY; GSK; молекулярно-генетическое исследование

GSK-MODY DIABETES COURSE IN PERSONS OVER 18 YEARS OF AGE: PROSPECTIVE OBSERVATION

© Alla K. Ovsyannikova^{1,2*}, Elena V. Shakhshneider¹, Dinara E. Ivanoshchuk¹, Mikhail I. Voevoda¹, Oksana D. Rymar¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Most young patients with hyperglycemia have type 1 diabetes and type 2 diabetes but up to 10% of all cases of the disease occur in MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). Published abstracts show features of the debut, laboratory and genetic characteristics of MODY in the Russian population. However there is a small amount of data on the clinical course of this nosology in the Russian Federation.



AIM: To investigate the characteristics of the 3-year course of GCK-MODY diagnosed after 18 years.

MATERIALS AND METHODS: 85 probands and 46 relatives of the first and second degrees of kinship with a clinical diagnosis of GCK-MODY were examined: biochemical and hormonal blood tests, ultrasound, molecular genetic studies. Patients were invited for a follow-up visit 3 years after verification of the pathogenic mutations associated with GCK-MODY. Examination, biochemical and hormonal analyzes, ultrasound were done in second visit.

RESULTS: The diagnosis GCK-MODY was verified by a molecular genetic study in 25 probands (29.4%). In 33 of 46 (71.7%) relatives of patients with GCK-MODY were diagnosed identical mutations. In 31 patients with GCK-MODY diagnosed after 18 years, a dynamic observation was performed for three years. Most patients over 18 years of age did not have clinical manifestations of carbohydrate metabolism disorders when diagnosing GCK-MODY and follow up visit. Skin rashes and allergic reactions prevailed among concomitant pathologies. Patients with GCK-MODY had preserved β -cell secretion, HbA_{1c} targets were achieved. Low fasting hyperglycemia prevailed which persisted even after treatment correction. Among the characteristics of carbohydrate metabolism, biochemical, lipid and hormonal parameters during GCK-MODY verification and after three years of observation no significant differences were obtained, which indicates a stable course of the disease. Half of the patients achieved normoglycemia by rational nutrition, two people with GCK-MODY within three years after determining the diagnosis were transferred from insulin therapy to oral glucose-lowering drugs. Among oral glucose-lowering drugs prior to GCK-MODY verification most patients used metformin, 3 years later — dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.

CONCLUSION. The results of a three-year follow-up of a group of patients with GCK-MODY demonstrate a non-progressive course of this type of diabetes with stable indicators of carbohydrate metabolism and low fasting hyperglycemia that persists after 3 years of observation. With the verification of GCK-MODY and the achievement of the target values of glycated hemoglobin and postprandial glycaemia by rational nutrition, even if a low level of fasting hyperglycemia is determined, the prescription of oral glucose-lowering drugs is not indicated in most cases.

KEYWORDS: diabetes mellitus; MODY; genes; GCK; molecular genetic research

Достижения молекулярно-генетических исследований на современном этапе позволили по-новому взглянуть на патогенез сахарного диабета (СД) у пациентов молодого возраста. Несмотря на то что у большинства пациентов с СД диагностируется диабет 1 (СД1) и 2 типов (СД2), до 10% всех случаев заболевания имеют моногенную природу [1]. Сахарный диабет типа MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young, «диабет взрослого типа у молодых») — гетерогенная аутосомно-доминантно наследуемая группа заболеваний, обусловленных мутациями генов, приводящими к дисфункции β -клеток поджелудочной железы [2]. На этапе медицинского обследования важно заподозрить моногенную форму диабета на основании особенностей течения заболевания, чтобы направить пациента на молекулярно-генетическое исследование. Клиническое течение может отличаться от типичной характеристики данной формы диабета; только у 50% пациентов с генетически подтвержденным MODY характеристики заболевания соответствуют его классическим критериям [3]. Подтверждение варианта MODY молекулярно-генетическими методами имеет принципиальное значение для выбора тактики лечения. Так, в случае с GCK-MODY компенсация углеводных нарушений может быть достигнута рациональным питанием, в случае с HNF1A-MODY, HNF4A-MODY, KCNJ11-MODY, ABCC8-MODY — эффективен прием пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), а при мутациях в других генах может потребоваться назначение инсулинотерапии (ИТ) [3].

К настоящему времени известно 14 типов MODY, самыми частыми подтипами являются 2, 3 и 5, на которые приходится 90% выявленных случаев [4]. Во многих странах, таких как Великобритания, Нидерланды, Дания, наиболее распространенной формой моногенного диабета является HNF1A-MODY, однако в Испании, Италии, Франции, Германии, Чехии превалирует GCK-MODY [5].

По данным Кураевой Т.Л. и соавт. (2015), Зубковой Н.А. и соавт. (2017), Воеводы М.И. и соавт. (2019), в России превалирует GCK-MODY [2, 6, 7]. Опубликованные научные работы показывают особенности дебюта, лабораторные и генетические характеристики MODY в российской популяции [1, 2, 6, 8, 9]. В Российской Федерации опубликованы единичные данные о клиническом течении данной нозологии [10].

ЦЕЛЬ

Целью исследовательской работы было изучить характеристики 3-летнего течения GCK-MODY, диагностированного у лиц в возрасте старше 18 лет.

МАТЕРИАЛЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое интервенционное динамическое проспективное исследование. Сформирована группа пациентов для динамического наблюдения, у которых впервые выявлена гипергликемия и диагностирован GCK-MODY в возрасте старше 18 лет. Через 3 года после первого визита пробанды и их родственники с подтвержденным GCK-MODY были приглашены на второй визит.

Критерии соответствия

85 пробандов в возрасте от 5 до 40 лет были направлены с декабря 2013 по декабрь 2015 гг. в НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН врачами сибирского региона с клиническим диагнозом GCK-MODY для подтверждения/исключения GCK-MODY. Из них 3 (3,5%) пациента ранее наблюдались с диагнозом СД1, 40 (47,1%) — СД2, 29 (34,1%) — нарушенная гликемия натошак, 13 (15,3%) — нарушенная толерантность к глюкозе. Все пациенты

соответствовали следующим критериям включения для проведения молекулярно-генетического исследования: наличие в анамнезе диагностированного СД/гипергликемии, возраст на момент диагностирования до 40 лет включительно, отсутствие антител к β -клеткам, глутаматдекарбоксилазе, инсулину, тирозинфосфатазе, сохраненная секреция инсулина β -клетками при продолжительности СД не менее 1 года.

После верификации патогенных мутаций, ассоциированных с GCK-MODY у пробанда, определялись показатели углеводного обмена у родственников первой и второй степени родства, при обнаружении гипергликемии проводилось молекулярно-генетическое исследование идентичного гена. При отсутствии у них гипергликемии генетический анализ выполнен всем родственникам первой степени родства. Таким образом, по результатам молекулярно-генетического исследования была сформирована группа лиц с подтвержденным GCK-MODY.

Условия проведения

Исследование проведено в консультативно-диагностическом отделении НИИТГПМ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Продолжительность исследования

Обследование пациентов и проспективное наблюдение выполнялись с декабря 2013 по декабрь 2018 гг.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам после подписания информированного согласия на первом визите в 2013–2015 гг. были проведены биохимический анализ крови, определение HbA_{1c} , C-пептида, тиреоидного статуса, микроальбуминурии, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек, щитовидной железы, эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов на экстракраниальном уровне, суточное мониторирование глюкозы крови. Молекулярно-генетическое исследование выполнено методом таргетного высокопроизводительного секвенирования с использованием авторской панели, включающей гены, ассоциированные с MODY (NimbleGen SeqCap Target Enrichment, GS Junior, Roche) на приборе Illumina MiSeq 1500 (Illumina, San Diego, CA, USA) с последующим биоинформационным анализом. Пациентам, у которых были выявлены патогенные и вероятно патогенные варианты в гене GCK, проведена верификация вариантов прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру. После верификации мутации у пробанда определялись показатели углеводного обмена у родственников первой и второй степени родства, при обнаружении гипергликемии проводилось молекулярно-генетическое исследование идентичного гена. При отсутствии у них гипергликемии генетический анализ выполнен всем родственникам первой степени родства. Таким образом, молекулярно-генетическое исследование проведено 85 пробандам и 46 родственникам первой и второй степени родства.

Через 3 года (2016–2018 гг.) на втором визите всем участникам были выполнены все клинические, биохимические, ультразвуковые и функциональные методы обследования, идентичные первому визиту.

Статистический анализ

Обработка результатов исследования проводилась в программе SPSS 15. 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 медиана (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.

Этическая экспертиза

Проведенное исследование соответствует нормам GCP. Протокол исследования и информированный листок пациентов для участия в исследовании рассмотрены и одобрены в Этическом комитете «НИИТГПМ», протокол №2 от 05.02.2013.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 85 пациентов сибирского региона с фенотипом GCK-MODY диагноз был верифицирован молекулярно-генетическим методом у 25 пробандов (29,4%). У 10 (40,0%) пробандов ранее был диагноз СД2, у 12 (48,0%) — нарушенная гликемия натощак, у 3 (12,0%) — нарушение толерантности к глюкозе. У 24 (96,0%) пробандов определялсяотягощенный семейный анамнез по нарушениям углеводного обмена.

У 33 из 46 (71,7%) родственников пациентов с GCK-MODY были диагностированы идентичные мутации. У 5 (15,2%) из них нарушения углеводного обмена определены впервые после дополнительного обследования из-за определения мутаций в гене GCK у родственников.

Таким образом, в городе Новосибирске (в НИИТГПМ — филиал ИЦиГ СО РАН) MODY2 был верифицирован у 58 пациентов из различных городов сибирского региона: 25 пробандов и 33 родственников. Из 58 пациентов с GCK-MODY 32 (55,2%) — женского пола и 26 (44,8%) — мужского ($p=0,305$). Самый ранний возраст определения патогенной мутации в гене GCK (MODY2) составил 6 мес (у ребенка пробанда). В возрасте до 18 лет у 27 (46,6%) человек была выявлена гипергликемия, у 31 (53,4%) — после 18 лет ($p=0,280$). Таким образом, в данный анализ включен 31 человек, у которых впервые выявлена гипергликемия и диагностирован GCK-MODY в возрасте старше 18 лет. В течение 3 лет проводилось динамическое наблюдение, полученные результаты представлены далее.

Данные проспективного наблюдения за группой пациентов с GCK-MODY. В г. Новосибирске 31 пациент с диагностированным GCK-MODY находился под динамическим наблюдением: 11 пробандов (35,5%) и 20 (64,5%) родственников пробандов. Данную группу составили 11 (35,5%) лиц мужского пола и 20 (64,5%) — женского ($p=0,005$). Медиана возраста пациентов на момент диагностирования гипергликемии составила 32,0 [23,0; 38,0] года, медиана продолжительности заболевания при первом осмотре — 2,0 [0,0; 10,0] года, при втором — 5,0 [3,0; 13,0] года.

При выявлении гипергликемии у лиц с GSK-MODY у 27 (87,1%) пациентов отсутствовали клинические проявления нарушений углеводного обмена, а гипергликемия диагностирована при прохождении пациентами рутинных обследований (табл. 1). Через 3 года после верификации GSK-MODY и коррекции образа жизни у 25 пациентов (80,6%) отсутствовали симптомы СД. Клинические проявления гипергликемии, такие как полиурия, полидипсия в момент диагностики заболевания, были выявлены у двух пациентов (6,5%), снижение массы тела — у одного (3,2%), через 3 года эти симптомы не определялись ни у одного из пациентов. У одного пациента (3,2%) гипергликемия диагностирована при обследовании по поводу глюкозурии, после коррекции образа жизни и питания через три года данный симптом не определялся (см. табл. 1). У большинства пациентов при первом обследовании и через 3 года наблюдения превалировала гипергликемия натощак, что является одной из основных характеристик GSK-MODY. Даже при

коррекции образа жизни и питания и назначении сахароснижающей терапии у пациентов с GSK-MODY сохраняются невысокие стабильные показатели гипергликемии натощак.

Среди сопутствующих патологий у лиц с GSK-MODY превалировали аллергические реакции — аллергический ринит, слезотечение (7 (22,6%)). У 4 пациентов (12,9%) диагностирована артериальная гипертония (АГ) 1–2-й степени (Me возраста на момент диагностирования 33,5 [30,5; 43,0] года). У 3 пациентов (9,7%) определена патология щитовидной железы (у одного пациента выявлен фолликулярно-папиллярный рак, у 2 — признаки аутоиммунного тиреоидита без нарушения функции щитовидной железы), у 1 (3,2%) — желчнокаменная болезнь, у 1 (3,2%) — хронический пиелонефрит, у 1 (3,2%) — бронхиальная астма и анемия легкой степени тяжести, у 2 (6,5%) — избыточная масса тела (табл. 2). Медиана ИМТ у лиц с избыточным весом составляла 25,6 [25,2; 26,1] кг/м².

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов старше 18 лет (n=31) в момент диагностики и через 3 года наблюдения после верификации GSK-MODY

Параметры	Пациенты с GSK-MODY		p
	исходные характеристики, n (%)	характеристики через 3 года наблюдения, n (%)	
Отсутствие симптомов гипергликемии на момент осмотра	27 (87,1)	25 (80,6)	0,562
Полидипсия	1 (3,2)	0 (0,0)	-
Снижение веса	1 (3,2)	0 (0,0)	-
Глюкозурия	2 (6,5)	0 (0,0)	0,080
Полиурия	2 (6,5)	0 (0,0)	0,080
Преобладание гипергликемии натощак	23 (74,2)	26 (83,9)	0,124
Преобладание постпрандиальной гипергликемии	1 (3,2)	0 (0,0)	-
Гипергликемия натощак и постпрандиальная	7 (22,6)	5 (16,1)	0,234

Таблица 2. Сопутствующие заболевания и патологические состояния у пациентов старше 18 лет (n=31) в момент диагностики и через 3 года наблюдения после верификации GSK-MODY

Заболевания и состояния	Пациенты с GSK-MODY		p
	исходные характеристики, n (%)	характеристики через 3 года наблюдения, n (%)	
Избыточный вес и ожирение	2 (6,5)	1 (3,2)	0,134
Аллергия	7 (22,6)	7 (22,6)	1,000
Частые простудные заболевания	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Артериальная гипертония	4 (12,9)	4 (12,9)	1,000
Заболевания пищеварительной системы	1 (3,2)	1 (3,2)	1,000
Заболевания дыхательной системы	1 (3,2)	1 (3,2)	1,000
Заболевания мочевыделительной системы	1 (3,2)	1 (3,2)	1,000
Заболевания щитовидной железы	3 (9,7)	3 (9,7)	1,000
Заболевания опорно-двигательной системы	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Заболевания центральной нервной системы	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Анемия	1 (3,2)	0 (0,0)	0,568

Через 3 года наблюдения у одного пациента нормализовалась масса тела и у двух пациентов не было высыпаний на коже. Частота остальных сопутствующих заболеваний была такой же, как и при диагностировании GSK-MODY. Таким образом, при GSK-MODY определяется одинаковая частота сопутствующих заболеваний при диагностировании гипергликемии и через 3 года наблюдения, с преобладанием аллергических реакций и высыпаний на коже.

Среди хронических диабетических осложнений у пациентов с GSK-MODY при диагностировании гипергликемии выявлена периферическая нейропатия, которая определена на основании специфических жалоб (онемение ног и «чувство ползания мурашек», преимущественно в ночное время, при отсутствии сосудистых заболеваний) и оценки температурной, болевой и вибрационной чувствительности. У 3 (9,7%) пациентов верифицирована диабетическая ретинопатия, непролиферативная форма — у 2 (6,5%) пациентов. Через 3 года наблюдения количество пациентов с хроническими диабетическими осложнениями не изменилось. Таким образом, для GSK-MODY нехарактерно развитие хронических диабетических осложнений.

У пациентов с GSK-MODY при диагностировании заболевания уровень глюкозы плазмы натощак был 6,3 [5,8; 7,0] ммоль/л, через 3 года — 6,0 [5,5; 7,0] ммоль/л. Целевые уровни HbA_{1c} сохранялись через 3 года наблюдения при сохраненной секреторной активности β-клеток (медиа-

на уровня С-пептида в пределах референсных значений). Достоверных различий в характеристиках углеводного и липидного обменов, биохимических и гормональных показателей при диагностике GSK-MODY и через 3 года наблюдения не получено (табл. 3). Таким образом, у пациентов старше 18 лет при диагностировании GSK-MODY и через 3 года наблюдения определяется стабильное течение СД с преобладанием гипергликемии натощак и с целевыми значениями HbA_{1c}.

Для лиц с GSK-MODY рекомендованы такие целевые показатели липидного обмена, как и для общей популяции. Повышение общего холестерина сыворотки (ОХС) выявлено у 8 (25,8%) пациентов при первом осмотре и у 7 (22,6%) — через 3 года наблюдения (p=0,124). Увеличение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) отмечалось у 6 пациентов старше 18 лет (19,4%) с GSK-MODY и у 3 (9,7%) через 3 года (p=0,055), гипертриглицеридемия — у 2 (6,5%) и у 1 (3,2%) (p=0,080) соответственно. Снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) не выявлено. Таким образом, дислипидемия с незначительным увеличением уровня липидов определялась у 23% пациентов, с отсутствием прогрессирующего течения за 3 года наблюдения.

Для достижения нормогликемии при верификации GSK-MODY 5 пациентов (16,1%) использовали ИТ в малых дозах (2 из них отмечали гипогликемии легкой степени), 11 (35,5%) — терапию ПССП, 15 (48,4%) —

Таблица 3. Биохимические и гормональные показатели у пациентов старше 18 лет (n=31) в момент диагностики и через 3 года наблюдения после верификации GSK-MODY

Показатель (референсные значения), единицы измерения	Пациенты с GSK-MODY		p
	исходные характеристики, Ме [25; 75]	характеристики через 3 года наблюдения, Ме [25; 75]	
Глюкоза плазмы натощак (3,3–6,1), ммоль/л	6,3 [5,8; 7,0]	6,0 [5,5; 7,0]	0,240
HbA _{1c} (менее 6,0), %	6,3 [6,0; 6,9]	6,5 [6,1; 7,0]	0,130
С-пептид (0,7–1,9), нг/мл	0,9 [0,6; 1,1]	0,8 [0,6; 1,9]	0,864
АЛТ (5,0–31,0), ЕД/л	15,0 [12,0; 17,0]	13,0 [7,0; 23,0]	0,756
АСТ (5,0–31,0), ЕД/л	15,0 [13,0; 21,0]	12,0 [9,0; 18,0]	0,864
ТТГ (0,4–4,0), мкМЕ/мл	1,8 [1,4; 2,0]	1,7 [1,2; 1,9]	0,864
Кальций (2,02–2,6), ммоль/л	2,3 [2,2; 2,4]	2,2 [2,1; 2,5]	0,864
Креатинин, мкмоль/л для мужчин — 62,0–115,0 для женщин — 53,0–97,0	81,0 [75,0; 88,0]	78,7 [72,0; 84,0]	0,654
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² для мужчин — 90,0–150,0 для женщин — 80,0–130,0	91,0 [86,0; 95,0]	90,0 [85,0; 96,0]	0,756
Общий холестерин (≤5,0), ммоль/л	4,5 [4,3; 5,1]	4,4 [4,0; 5,1]	0,864
Триглицериды (≤2,3), ммоль/л	1,2 [1,0; 1,9]	1,3 [1,1; 1,8]	0,556
ХС-ЛПНП (≤2,8), ммоль/л	2,0 [1,7; 2,9]	1,9 [1,7; 2,9]	0,864
ХС-ЛПВП, ммоль/л >1,0 для мужчин, >1,3 для женщин	1,3 [1,1; 1,4]	1,3 [1,2; 1,4]	0,950

Примечание: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; С-пептид — соединяющий пептид; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ТТГ — тиреотропный гормон; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности

Таблица 4. Сахароснижающая терапия у пациентов старше 18 лет (n=31) в момент диагностики и через 3 года наблюдения после верификации GSK-MODY

Сахароснижающая терапия	Пациенты с GSK-MODY		
	исходные характеристики, n (%)	характеристики через 3 года наблюдения, n (%)	p
Инсулинотерапия	5 (16,1)	3 (9,7)	0,080
ПССП	11 (35,5)	12 (38,7)	0,564
Рациональное питание	15 (48,4)	16 (51,6)	0,688
Комбинированная терапия	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000

рациональное питание (табл. 4). Через 3 года наблюдения 3 пациента (9,7%) продолжили ИТ, 12 (38,7%) — терапию ПССП, 16 (51,6%) — рациональное питание (табл. 4). Таким образом, после верификации диагноза двум пациентам был отменен инсулин, что улучшило качество жизни пациентов и снизило финансовые затраты при лечении СД.

Среди пациентов, которые применяли в лечении ПССП, при первом осмотре использовались следующие классы препаратов: 9 пациентов (81,8%) — метформин, 1 (9,1%) — препараты сульфонилмочевины (ПСМ), 2 (18,2%) — ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП4), 1 (9,1%) — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (ИНГЛТ2). Через три года наблюдения использовалась следующая терапия: 3 пациента (25,0%) — метформин ($p_{\text{при диагностировании MODY — через 3 года}}=0,010$), 2 (16,7%) — ПСМ ($p_{\text{при диагностировании MODY — через 3 года}}=0,080$), 5 (41,7%) — ингибиторы ДПП4 ($p_{\text{при диагностировании MODY — через 3 года}}=0,040$), 2 (16,7%) — ИНГЛТ2 ($p_{\text{при диагностировании MODY — через 3 года}}=0,080$).

Среди используемой сахароснижающей терапии у лиц старше 18 лет при диагностировании GSK-MODY и через 3 года наблюдения значимые различия не получены. Однако среди классов ПССП, которые применяли пациенты при первом и повторном осмотре, выявлены статистически значимые различия по терапии метформином (при верификации диагноза в начале исследования чаще, чем через 3 года наблюдения) и ингибиторами ДПП4 (чаще через три года наблюдения).

Таким образом, у большинства пациентов старше 18 лет отсутствовали клинические проявления нарушений углеводного обмена при диагностировании GSK-MODY и через 3 года наблюдения после верификации заболевания. Среди сопутствующих патологий преобладали высыпания на коже и аллергические реакции. У пациентов с GSK-MODY определялась сохраненная секреция β -клеток, достигнуты целевые показатели HbA_{1c} . При данном типе СД превалирует невысокая гипергликемия натощак, которая сохраняется даже после коррекции терапии. Среди характеристик углеводного обмена, биохимических, липидных и гормональных показателей при верификации GSK-MODY и через 3 года наблюдения достоверных различий не получено, что показывает стабильное течение заболевания. Половина пациентов достигли нормогликемии рациональным питанием, два пациента с GSK-MODY в течение 3 лет после определения диагноза были переведены с ИТ на ПССП. Среди ПССП до верификации GSK-MODY большинство пациентов использовали метформин, после — ингибиторы ДПП4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то что при GSK-MODY нарушена функция β -клеток и гепатоцитов, гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы, обычно умеренная. Поэтому у большинства пациентов не было клинических проявлений нарушений углеводного обмена, а невысокий уровень гипергликемии выявлен при активном обследовании и был стабильным за период наблюдения. При выявлении асимптоматической гипергликемии натощак у лиц молодого возраста с нормальным весом и отягощенным семейным анамнезом по нарушениям углеводного обмена следует рассмотреть возможность проведения молекулярно-генетического исследования гена GSK. Выраженность гипергликемии натощак прогрессирует очень медленно и обычно достигает уровня 6,7 ммоль/л и выше только в среднем возрасте. Показано, что уровень HbA_{1c} у пациентов GSK-MODY варьирует от 5,9 до 7,3% в возрастной группе до 40 лет и 5,9–7,6% — после 40 лет, что также определялось и при данном наблюдении [11]. Исключение составляют случаи, при которых, кроме мутации в GSK, диагностируются инсулинорезистентность и ожирение [12].

В одном из исследований показано, что, несмотря на длительный анамнез гипергликемии, у пациентов (в возрасте в среднем 48,6 года) с мутациями в гене GSK распространенность микро- и макрососудистых осложнений диабета такая же, как и в общей популяции [13, 14]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с GSK-MODY идентичен популяционному [15, 16]. В сибирском регионе также не увеличивалась частота диабетических осложнений у пациентов с GSK-MODY в течение 3 лет наблюдения.

Среди сопутствующих патологий у пациентов с GSK-MODY преобладали аллергические реакции (22,6%). Ранее была показана связь между аллергией и СД1 [17]. Точная распространенность аллергии у пациентов молодого возраста с СД2 и с MODY неизвестна.

Пациенты с диабетом типа GSK-MODY в детском и подростковом возрасте в большинстве случаев могут находиться только на диете, а возможность назначения сахароснижающей терапии следует рассматривать во время беременности [18]. В данной исследовательской работе были пациенты старше 18 лет, большинство из них также использовали рациональное питание. Среди ПССП 82% пациентов до верификации диагноза GSK-MODY был назначен метформин, так как ранее им был поставлен диагноз СД2. После подтверждения молекулярно-генетическими методами MODY среди

ПССП преобладало назначение ингибиторов ДПП4. Возможно, это связано с желанием врачей получить целевые значения гликемии натощак. Из-за мутаций в гене *GSK* даже при использовании современных классов сахароснижающих препаратов умеренная гипергликемия натощак сохраняется, но не приводит к развитию диабетических осложнений. Поэтому при данном подтипе СД постоянная умеренная гипергликемия натощак при достижении целевых показателей HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии не является показанием для назначения медикаментозной терапии, в большинстве случаев достаточно коррекции образа жизни и питания, что и показано при данном наблюдении. В исследовании Shepherd M.H. и соавт. [19] также показано отсутствие необходимости в использовании сахароснижающей терапии у лиц с GSK-MODY при проведении двухлетнего наблюдения: у 8 из 9 пациентов была отменена антигипергликемическая терапия и достигнуты целевые значения HbA_{1c} .

Отмечается высокая эффективность ингибиторов ДПП4 при других подтипах MODY. Katra и соавт. описали успешное добавление глиптинов (вилдаглиптина и ситаглиптина соответственно) к терапии пациентов с HNF1A-MODY, которые получали комбинации инсулина с гликлазидом и инсулина с метформинном [20]. Эта терапия была связана не только с улучшением гликемического контроля, но также с улучшением функции β -клеток. У пациентов с HNF1A-MODY определяется нормальная секреция инкретинового гормона, но эффект инкретина был снижен, а активность ДПП4 — повышена [21, 22]. Возможно, описанная высокая эффективность ингибиторов ДПП4 при другом подтипе MODY привела к частому назначению этого класса ПССП при мутациях в гене *GSK* в сибирском регионе.

Полученные результаты трехлетнего наблюдения за группой пациентов с GSK-MODY старше 18 лет демон-

стрируют непрогрессирующее течение данного типа СД со стабильными показателями углеводного обмена и сохраняющейся через три года наблюдения невысокой гипергликемией натощак.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты трехлетнего наблюдения за группой пациентов с GSK-MODY демонстрируют непрогрессирующее течение данного типа СД со стабильными показателями углеводного обмена и сохраняющейся через 3 года наблюдения невысокой гипергликемией натощак. При верификации GSK-MODY и достижении рациональным питанием целевых показателей HbA_{1c} и постпрандиальной гликемии, даже при определении невысокого уровня гипергликемии натощак, назначение ПССП в большинстве случаев не показано.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Информация о конфликте интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Информация о финансировании. Исследование выполнено в рамках государственного задания по бюджетной теме №АААА-А17-117112850280-2.

Информация о вкладе каждого автора. Овсянникова А.К. — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Шахтшнейдер Е.В. — анализ данных молекулярно-генетического исследования, написание текста; Ивановуц Д.Е. — выполнение молекулярно-генетического исследования; Воевода М.И. — концепция и дизайн исследования; Рымар О.Д. — концепция и дизайн исследования, финальная подготовка текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В., и др. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста // *Сибирский медицинский журнал*. — 2011. — Т. 26. — №4-2. — С. 45-49. [Rymar OD, Ovsjannikova AK, Mustafina SV, et al. Role of mody-diabetes in structure of morbidity rate of diabetes mellitus among patients of young age. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2011;26(4-2):45-49. (In Russ.)].
2. Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., и др. Персонализация коррекции нарушений углеводного обмена с учетом генотипа у пациентов с сахарным диабетом типа MODY, обусловленного мутациями в генах *GSK*, *HNF1A*, *HNF4A* // *World Journal of Personalized Medicine*. — 2017. — Т. 1. — №1. — С. 40-48. [Zubkova NA, Gioeva OA, Tikhonovich YV, et al. Genotype-based personalized correction of glycemic control in patients with MODY due to mutations in *GSK*, *HNF1A* AND *HNF4A* genes. *World Journal of Personalized Medicine*. 2017;1(1):40-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/wjpm9298>
3. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
4. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njolstad PR, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*. 2014;15(20):47-64. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12192>.
5. Nyunt O, Wu JY, McGown IN, et al. Investigating Maturity Onset Diabetes of the Young. *Clin Biochem Rev*. 2009;30(2):67-74.
6. 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. 5. — С. 14-25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zilberman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2015;5:14-25. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561514-25>
7. Воевода М.И., Шахтшнейдер Е.В., Овсянникова А.К., и др. MODY: молекулярно-генетические детерминанты и персонализированный подход к ведению пациентов с моногенными формами сахарного диабета. — Из-во СО РАН; 2019. [Voevoda MI, Shahshnejder EV, Ovsjannikova AK, et al. MODY: molekularno-geneticheskie determinanty i personalizirovannyj podhod k vedeniju pacientov s monogennymi formami saharnogo diabeta. Iz-vo SO RAN; 2019. (In Russ.)].
8. Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е., и др. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания // *Проблемы эндокринологии*. — 2014. — Т. 1. — С. 51-56. [Zubkova NA, Arbatskaya NYu, Petrayaikina EE, et al. 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: <https://doi.org/10.14341/probl201460151-56>.
9. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. MODY3 у детей и подростков: молекулярно-генетическая основа и клинико-лабораторные проявления // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 3. — С. 16-22. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zil'berman LI, et al. MODY3 in the children and adolescents: the molecular-genetic basis and clinico-laboratory manifestations. *Problems of Endocrinology*. 2015;3:16-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561316-22>

10. 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. 2. — С. 88-93. [Kuraeva TL, Sechko EA, Eremina IA, et al. MODY3 in the child with type 2 diabetes mellitus phenotype: case report. *Diabetes Mellitus*. 2013;2:88-93. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3762>.
11. Steele AM, Wensley KJ, Ellard S, et al. Use of HbA_{1c} in the identification of patients with hyperglycaemia caused by a glucokinase mutation: Observational case control study. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e65326. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065326>
12. Fendler W, Małachowska B, Baranowska-Jazwiecka A, et al. Population based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY. *Diabet. Med.* 2014;31(7):881-883. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12449>
13. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implication of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes. *Nature Clinical Practice*. 2008;4(4):200-213. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0778>
14. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014;311(3):279-86. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283980>
15. Pruhova S, Dusatkova P, Kraml PJ, et al. Chronic Mild Hyperglycemia in GCK-MODY Patients Does Not Increase Carotid Intima-Media Thickness. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/718254>
16. Овсянникова А.К., Рымар О.Д., Шахтшнейдер Е.В., и др. MODY в Сибири — молекулярная генетика и клинические проявления // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — №1. — С. 5-12. [Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhtshneider EV, et al. MODY in Siberia — molecular genetics and clinical characteristics. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):5-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM7920>
17. Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, et al. Allergic sensitization and symptoms, body mass index, and respiratory function in children with type 1 diabetes mellitus. *Annals of Allergy. Asthma. Immunology*. 2012;108(2):128-129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2011.12.002>
18. 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. *Diabetic Medicine*. 2013;30(8):233-238. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12210>
19. Shepherd MH, Shields BM, Hudson M, et al. A UK nationwide prospective study of treatment change in MODY: genetic subtype and clinical characteristics predict optimal glycaemic control after discontinuing insulin and metformin. *Diabetologia*. 2018;61(12):2520-2527. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4728-6>
20. Katra B, Klupa T, Skupien J, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients — report of two cases. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(4):313-316. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2009.0159>
21. Østoft SH. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young-pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential. *Dan Med J*. 2015;62(9):2838-2844. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1878>
22. Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, et al. Postprandial incretin and islet hormone responses and dipeptidyl-peptidase 4 enzymatic activity in patients with maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):205-215. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-15-0070>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Овсянникова Алла Константиновна**, к.м.н., с.н.с. [Alla K. Ovsyannikova, PhD, senior research associate], адрес: Россия, г. Новосибирск, 630089, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1 Borisa Bogatkova st., Novosibirsk, 630089 Russian Federation]; телефон +79139274024; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>; eLibrary SPIN: 7431-5997; e-mail: aknikolaeva@bk.ru

Шахтшнейдер Елена Владимировна, к.м.н., в.н.с. [Elena V. Shakhtshneider, PhD, leader research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6108-1025>; eLibrary SPIN: 9453-9067; e-mail: 2117409@mail.ru

Иванощук Динара Евгеньевна, н.с. [Dinara E. Ivanoshchuk, research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0403-545X>; e-Library SPIN: 8294-6980; e-mail: dinara2084@mail.ru

Воевода Михаил Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Mikhail I. Voevoda, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9425-413X>; e-Library SPIN: 6133-1780; e-mail: mvoevoda@ya.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., гл.н.с. [Oksana D. Rymar, MD, PhD, chief research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>; eLibrary SPIN: 8345-9365; e-mail: orymar23@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Овсянникова А.К., Шахтшнейдер Е.В., Иванощук Д.Е., Воевода М.И., Рымар О.Д. Течение сахарного диабета взрослого типа у молодых лиц старше 18 лет, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GCK-MODY): данные проспективного наблюдения // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 133-140. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12319>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ovsyannikova OK, Shakhtshneider EV, Ivanoshchuk DE, Voevoda MI, Rymar OD. GCK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: prospective observation. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):133-140. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12319>