



Возможности ВМП пациентам с моногенными формами диабета

Захарова Л.С.,
к.м.н., зав.отделением эндокринологии
ГБУЗ НО Городская больница № 33

Заподозрить генетическую форму СД следует, если:

- Отягощенный наследственный анамнез (наличие в родословной СД в двух или трех поколениях).
- Манифестация СД в возрасте до 25 лет.
- Умеренная гипергликемия натощак (5,5-8,5 ммоль/л), особенно при семейной форме СД
- Мягкое течение, не требующее инсулинотерапии или низкой потребностью в инсулине.
- Отсутствие кетоацидоза
- Сохраненная секреция С-пептида длительное время после манифестации заболевания.
- Отсутствие аутоантител ICA, GADa, IA2, IAA, особенно в момент установления диагноза
- Отсутствует ожирение (при СД2 в 20%)
- Может сочетаться с экстрапанкреатическими заболеваниями (задержка роста, тугоухость, атрофия зрительного нерва, несахарный диабет, поликистоз почек, аномалии внутренних половых органов, мегалобластная анемия)



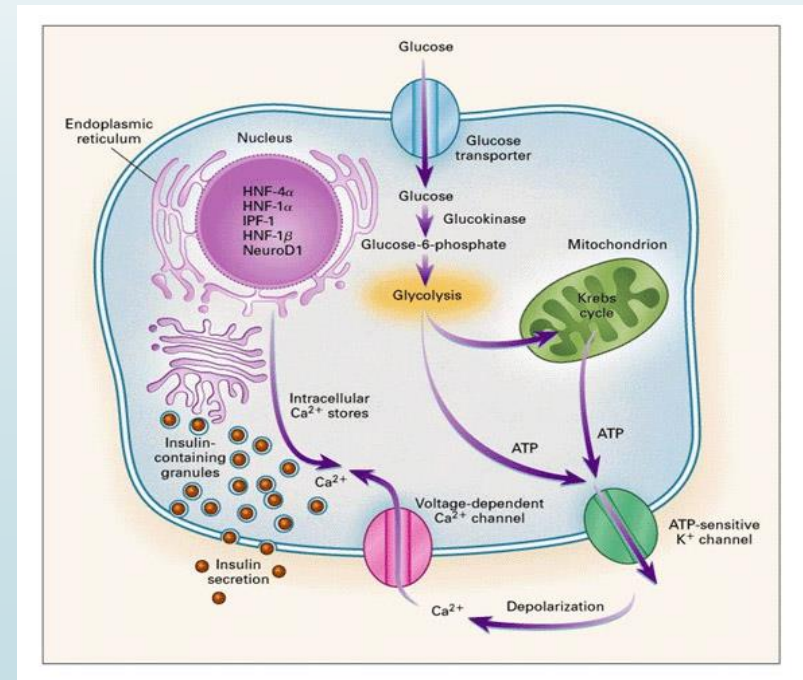
Моногенные формы сахарного диабета

■ Генетические дефекты функции β -клеток

- **MODY-1** (Хромосома 20, ген *HNF-4 α*)
- **MODY-2** (Хромосома 7, ген глюкокиназы)
- **MODY-3** (Хромосома 12, ген *HNF-1 α*)
- Очень редкие формы MODY (**MODY-4**, **MODY-5**, **MODY-6**, **MODY-7**, MODY-8, MODY-9, MODY-10, MODY-11, MODY-12, MODY-13)
- Неонатальный сахарный диабет (Хромосома 6, гены *KCNJ11* (*Kir6.2*), *ABCC8* (*Sur 1*)).
- **Мутация митохондриальной ДНК**
- Другие (моногенные дефекты синтеза инсулина)

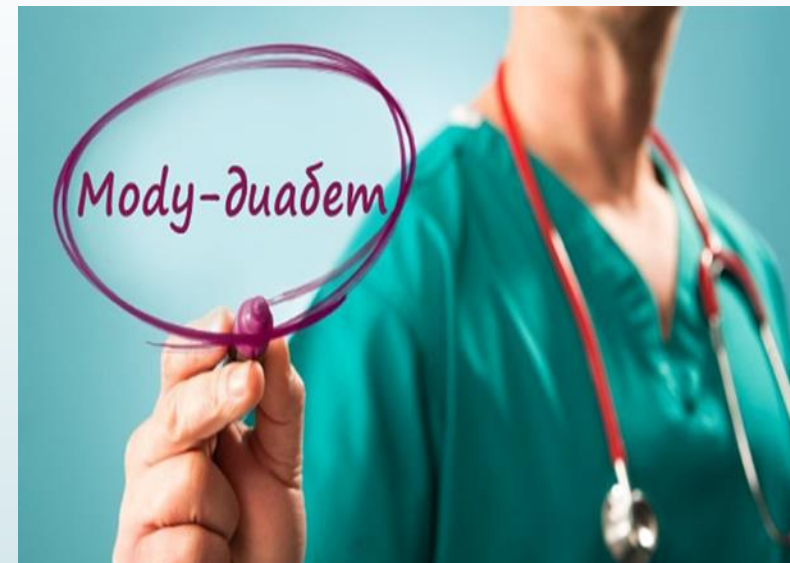
■ Генетические дефекты действия инсулина

- **Инсулинорезистентность типа А**
- Лепречаунизм (синдром Донахью)
- Синдром Рабсона – Менденхолла
- **Липоатрофический диабет**
(частичная или тотальная липодистрофия)
- Другие (мутации гена рецептора инсулина)



MODY (maturity-onset diabetes of the young)

- MODY представляет гетерогенную группу заболеваний, вызванных мутациями в различных генах.
- Первый ген MODY (мутация гена глюкокиназы) был идентифицирован в 1992.
- К настоящему времени известно 13 генов, мутации в которых приводят к MODY диабету.
- Наследуются по аутосомно-доминантному типу
- Характеризуются нарушенной секрецией инсулина с минимальными дефектами его действия
- Манифестирует, как правило, в молодом возрасте (до 25 лет), ранним маркером м.б. изолированная глюкозурия вследствие снижения почечного порога.
- Для диагностики необходимо молекулярно-генетическое исследование.
- Лечение: диета или ПССП (обычно производные сульфаниламочевины), иногда инсулин



Распространенность:

- Распространенность от 0,15 до 17,4% (в среднем 2-5%) случаев диабета.
- В большинстве случаев встречается MODY 2 и 3, вклад остальных известных генов менее 10%, у 15% пациентов мутации не идентифицированы и они названы MODY-X.
- В странах северной Европы (Великобритания, Норвегия, Германия) превалирует MODY 3 (52-60%), MODY 2 -32%.
- В странах южной Европы (Италия, Франция) и в России чаще встречается MODY2.
- В странах Азии доля MODY2 <5%.
- В России среди пациентов с верифицированным диагнозом: MODY2 -61%, MODY 3 – 9%, MODY1-4%. Есть единичные описания MODY6, MODY8, MODY9, MODY12.
- У пациенток с гестационным СД MODY1 и 3 выявлены в 3% случаев.



MODY в России

Н.А. Зубкова с соавт., World Journal of Personalized Medicine. 2017;1(1):40-48

- 312 пациентов (3 мес.-25 лет) с подозрением на MODY.
- Мутации в генах-кандидатах MODY выявлены у 178 (57,1%) пробандов.
- Выявлено 99 мутаций GCK (MODY2), 20 мутаций HNF1A (MODY3), 8 мутаций HNF4A (MODY1).

А.К. Овсянникова с соавт., Сахарный диабет. 2017;20(1):5-12

- 10 пациентам с клиническим диагнозом MODY и 10 родственникам
- Верифицировано у 11 пациентов – MODY2, у 2 – MODY3, у 1 –MODY8 и у 2 – MODY12.

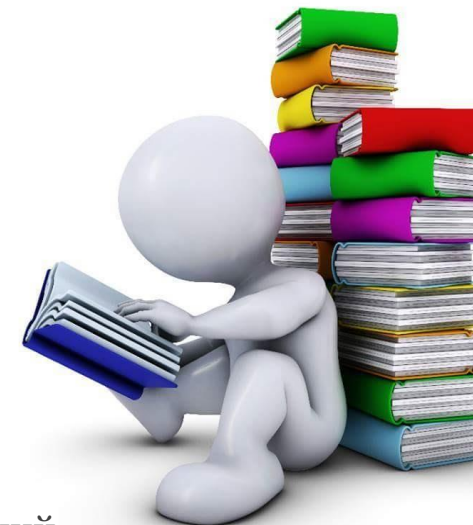
О.А. Гюева с соавт., 2017 г. Описаны 2 случая MODY9, 1 случай MODY6

И.В. Кононенко с соавт., Сахарный диабет. 2019;22(4): 384-391

- У 12 взрослых пациентов верифицирован MODY2.

А.К. Овсянникова с соавт., Сахарный диабет. 2019;22(1):88-94

- Описан клинический случай MODY12 у взрослого пациента.



MODY-1

- *HN4A* – фактор транскрипции, находящийся в печени, кишечнике, почках и поджелудочной железе. Участвует в регуляции генов, необходимых для метаболизма и транспорта глюкозы.
- *HN4A* мутации составляют менее 10% случаев MODY в Европе.

Клиническая картина:

- выраженная вариабельность клинических проявлений – от асимптоматических нарушений до тяжелого диабета с развитием кетоза.
- Часто выявляется на фоне ожирения.
- Характерно отсутствие глюкозурии.
- Гипергликемия и снижение секреции инсулина у больных с MODY1 прогрессируют с течением времени, что приводит к необходимости лечения ПССП или инсулином (у 30–40% пациентов).
- Препараты сульфонилмочевины являются препаратами первой линии у данных пациентов.

MODY-2

- Глюкокиназа – гликолитический фермент, катализирует превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат, контролирует глюкозо-опосредованное высвобождение инсулина из β -клеток.
- *GCK-MODY*, наиболее распространенная форма (примерно 40-60%) среди лиц европеоидной расы, <5% из выявленных случаев диабета MODY в Азии.

Клиническая картина:

- протекает бессимптомно – часто впервые диагностируются во время рутинного скрининга или во время беременности,
- умеренной гипергликемии натощак (от 5,5 до 8,0 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин в диапазоне 5.8% до 7.6%), в ходе ОГТТ – НТГ или норма (ч/з 2 ч).
- незначительное ухудшение с возрастом,
- редко приводит к тяжелым осложнениям.
- Пациенты с *GCK-MODY* не требуют медикаментозного лечения вне беременности.
- Во время беременности может потребоваться терапия инсулином, для предотвращения чрезмерного роста плода.

MODY-3

- обусловлен мутациями в гене ядерного фактора гепатоцитов 1 альфа (*HNF1A*), приводящими к дефекту в метаболизме инсулиновой секреции и/или снижению количества β -клеток ПЖ.
- Гетерозиготные мутации *HNF1A* ведут к прогрессивной дисфункции β -клеток, что приводит к диабету в начале взрослой жизни: у 63% носителей данного гена к 25 годам, практически у 100% к 55 годам.
- У носителей глюкозурия появляется еще до манифестации диабета из-за пониженной почечной реабсорбции глюкозы.
- Гипергликемия может быть тяжелой, ухудшается в течение жизни, преобладает постпрандиальная гипергликемия (при ОГТТ ч/з 2 часа > чем на 6 ммоль/л даже при нормальной тощачковой гликемии).
- Риски микро- и макрососудистых осложнений схожи с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и СД 2 типа.
- Пациенты с *HNF1A*-MODY чувствительны к терапии: препаратами сульфонилмочевины (терапия первой линии), с течением времени может потребоваться инсулин.

Раздел 1. Перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи, включенных в базовую программу обязательного медицинского страхования, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет субвенции из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования

№ группы ВМП	Наименование вида ВМП	Коды по МКБ-10	Модель пациента	Вид лечения	Метод лечения
57	Терапевтическое лечение сахарного диабета и его сосудистых осложнений (нефропатии, нейропатии, диабетической стопы, ишемических поражений сердца и головного мозга), включая заместительную инсулиновую терапию системами постоянной подкожной инфузии	E10.9, E11.9, E13.9, E14.9	сахарный диабет с нестандартным течением, синдромальные, моногенные формы сахарного диабета	терапевтическое лечение	комплексное лечение, включая персонализированную терапию сахарного диабета на основе молекулярно-генетических, иммунологических, гормональных и биохимических методов диагностики
		E10.2, E10.4, E10.5, E10.7, E11.2, E11.4, E11.5, E11.7	сахарный диабет 1 и 2 типа с поражением почек, неврологическими нарушениями, нарушениями периферического кровообращения и множественными осложнениями, синдромом диабетической стопы	терапевтическое лечение	комплексное лечение, включая установку средств суточного мониторингирования гликемии с компьютерным анализом вариабельности суточной гликемии и нормализацией показателей углеводного обмена системой непрерывного введения инсулина (инсулиновая помпа)

Программа обследования:

- Исследование крови на С-пептид, инсулин, (ТТГ, кортизол, СТГ и др. по показаниям)
- Исследование крови на Ат к инсулину (IAA), β -клеткам (ICA), GAD, тирозинфосфатазе.
- Исследование генов системы HLA II класса (локусы DRB1, DQA1, DQB1)
- Молекулярно-генетическое исследование крови - панель «Сахарный диабет-гиперинсулинизм», включающая 28 генов (13 генов-кандидатов MODY и другие гены, ассоциированные с сахарным диабетом) в Лаборатории генетики моногенных эндокринных заболеваний ФГБУ НМИЦ Эндокринологии МЗ России, г. Москва.



Количество обследованных пациентов

Год	Кол-во пациентов	MODY
2017	7	1
2018	8	0
2019	5	1
2020	6	3
Всего	26	5



Характеристика пациентов MODY

- По полу: 2 мужчины, 3 женщины
- По возрасту: от 19 до 37 лет
- По локализации мутации:

ген GSK (MODY2)-4 чел.,

ген HNF4A (MODY1)– 1 чел.

- Еще у двух пациентов выявлены мутации:
 1. В гене *LMNB2*, вариант неопределенной значимости. В литературе описаны варианты гена *LMNB2*, связанные с предрасположенностью к синдрому парциальной приобретенной липодистрофии.
 2. В гене *GLUD1*. Выявленный вариант не описан в литературе и отсутствует в базах данных аллельных вариантов человека.

Клинический пример 1.



- **Пациент В., 19 лет.**
- **Жалобы больного:** активно не предъявляет.
- **Анамнез заболевания:**
- Впервые повышенный уровень гликемии был выявлен во время госпитализации в кожно-венерологический стационар по поводу парапсориаза в августе 2020 г. (8,09-8,35 ммоль/л натощак).
- После выписки обратился к эндокринологу, проведено обследование, гликированный гемоглобин — 6,3%, при ОГГТ — выраженная гипергликемия после нагрузки (6,37-13,88-10,79 ммоль/л), С-пептид, инсулин, АТ к структурам поджелудочной железы в пределах референсных значений.
- Начал соблюдать диету, проверял гликемию по глюкометру. Со слов пациента гликемия при самоконтроле натощак 5-6 ммоль/л, после еды до 8 ммоль/л. Вес стабильный.
- **Перенесенные заболевания:** простудные, травматический гемартроз в детстве, мелкобляшечный парапсориаз.
- **Наследственность:** у матери много лет назад также выявлялась гипергликемия, которая была компенсирована диетой.

При осмотре:

- Состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое.
- Рост – 171 см, вес – 55 кг, ИМТ = $19,8 \text{ кг/м}^2$.
- Кожные покровы: чистые.
- В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД = 16 в мин. SPO2 – 99%.
- Тоны сердца ритмичные, чистые, ЧСС 65 в мин. АД - 110/70 мм.рт.ст. D=S.
- Чувствительность не нарушена.

Предварительный диагноз:

О.3.: Сахарный диабет, впервые выявленный, неуточненный (клинически MODY). Целевой уровень HbA1c < 6,5%.

С.3.: Мелкобляшечный параспориоз, ремиссия.



При обследовании:

- ОАК, БАК- без патологически значимых отклонений,
- В ан.мочи - глюкозурии, кетонурии нет, МАУ — 8,4 мг/л.
- При УЗИ ОБП — патологии не выявлено,
- Офтальмоскопия — без патологии.
- Глюкоза крови натощак 5,7-6,1 ммоль/л, постпрандиальная — до 7,1 (на фоне соблюдения диеты).
- С-пептид — 631 пмоль/л (N 370-1470), инсулин — 12,92 мкЕд/мл (N 2,6-24,9),
- Ат к GAD – 0,47 МЕ/мл (N 0-1), Ат к инсулину — 3,23 ел/мл (N 0-10), Ат к бета-клеткам — отриц., Ат к GAD и тирозинфосфатазе — 0,98 МЕ/мл (N <4).



Молекулярно-генетический анализ:

- **Метод:** секвенирование панели генов ("Сахарный диабет-гиперинсулинизм"): *ABCC8, AKT2, BLK, CEL, EIF2AK3, FOXP3, GATA6, GCG, GCGR, GCK, GLIS3, GLUD1, HNF1A, HNF1B, HNF4A, INS, INSR, KCNJ11, KLF11, NEUROD1, PAX4, PCBD1, PDX1, PPARG, PTF1A, RFX6, SCHAD, SLC16A1, WFS1, ZFP57*.
- **Результаты:** В гене *GCK* (NM_000162.5) в экзоне 7 выявлен гетерозиготный вариант с.А725G:р.Е242G. Не описан; патогенность: вероятно патогенный. Доминантные мутации гена *GCK* описаны при MODY2 диабете (OMIM #125851).

- **Диагноз:** Сахарный диабет MODY2. Целевой уровень HbA1c < 6,5%.
- **Рекомендации по лечению:** соблюдение диеты.
- **Через 6 мес.** (по телефону): Самочувствие хорошее, жалоб нет. Диету соблюдает. Гликемия при самоконтроле в пределах 5-6 ммоль/л.



Клинический пример 2.



- **Пациентка А., 20 лет.**
- **Жалобы:** периодическая сухость во рту, сухость кожи, слабость, утомляемость, снижение веса.
- **Анамнез заболевания:**
 - Со слов матери родилась недоношенной и в роддоме регистрировалась транзиторная гипергликемия, поэтому пациентка с ранних лет наблюдалась у эндокринолога по месту жительства.
 - С 10 лет периодически отмечалась гипергликемия натощак до 6,5 ммоль/л. В возрасте 11 лет при проведении ОГТТ амбулаторно выявлена гипергликемия после нагрузки 11,0 ммоль/л, пациентка была направлена в стационар. При обследовании в стационаре: при ОГТТ — 5,0-6,8 ммоль/л, HbA1c – 5,4%, С-пептид, инсулин, Ат к GAD – в пределах референсных значений. Пациентка была выписана под наблюдение эндокринолога по месту жительства.
 - Ухудшение самочувствия с лета 2020 г, что связывает с высокой углеводной нагрузкой (пила очень много фруктовых соков). Появились сухость во рту, тошнота, слабость, похудание (за 2 мес. на 10 кг).
 - В сентябре 2020 г. обратилась к эндокринологу. При обследовании: ГПН — 6,5 ммоль/л, HbA1c 6,4-6,51%. С-пептид, инсулин, ТТГ, Ат-ТПО — в пределах референсных значений. Направлена в стационар для уточнения диагноза.
- **Перенесенные заболевания:** простудные заболевания, ветряная оспа.
- **Наследственность:** У бабушки по материнской линии сахарный диабет 2 типа, которым она заболела в молодом возрасте, у отца с юности периодически выявлялась гипергликемия натощак (у эндокринолога не наблюдается).

При осмотре:

- Состояние удовлетворительное. Телосложение астеническое.
- Рост – 155 см, вес – 39 кг, ИМТ = 16 кг/м^2 . Кожные покровы чистые.
- В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 16 в мин.
- Тоны сердца чистые, ритмичные, 68 в мин. АД — 100/80 мм.рт.ст.
- Живот мягкий, безболезненный. Щитовидная железа не увеличена.
- Периферическая чувствительность не нарушена.

Предварительный диагноз:

О.3.: Сахарный диабет, впервые выявленный, неуточненный. Целевой уровень $\text{HbA1c} < 6,5\%$.

С.3.: Недостаточность питания.



При обследовании:

- ОАК, БАК- без патологически значимых отклонений,
- В ан.мочи- глюкозурия 0,05%, следы кетонов, МАУ — 10,1 мг/л.
- При УЗИ ОБП — патологии не выявлено, осмотрена офтальмологом - миопия высокой степени.
- Глюкоза крови натощак 6,69-7,4 ммоль/л, постпрандиальная — до 10,4 ммоль/л. HbA1c – 6,5%. HOMA-IR – 1,9.
- С-пептид — 368 пмоль/л (N 260-1730), инсулин — 6,8 мкЕд/мл (N 2,7-10,4 мкМЕ/мл,
- Ат к инсулину — 3,38 ел/мл (N 0-10), Ат к бета-клеткам — отриц., Ат к GAD — <5 МЕ/мл (N <10).



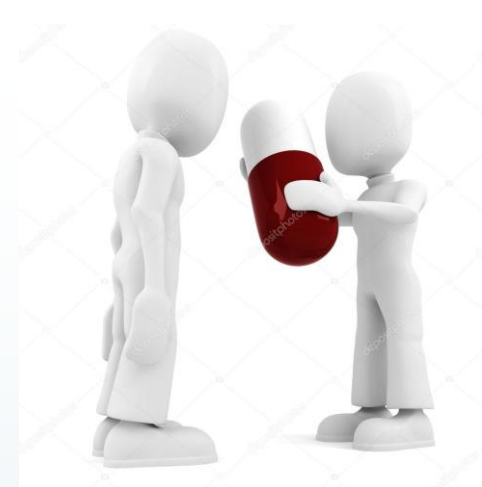
Молекулярно-генетический анализ:

► **HLA-генотипирование II класса:** DRB1 01,13; DQA1 0102,0501; DQB1 0301, 0502/0504. Заключение: Риск развития аутоиммунных заболеваний не превышает популяционный.

► **Секвенирование панели «Сахарный диабет-гиперинсулинизм»:**

В гене GSK (NM_000162.5) в 7 экзоне обнаружена делеция одного нуклеотида в гетерозиготном состоянии с.821delA, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона p.D274Afs*20 с глубиной покрытия 474х. Вариант не встречается в базах данных аллельных вариантов человека и не описан в литературе как патогенный. По совокупности сведений расценивается как патогенный.

- **Диагноз:** Сахарный диабет MODY2. Целевой уровень HbA1c < 6,5%.
- **Лечение:** соблюдение диеты, в стационаре — болюсное введение ИКД, затем диабетон МВ 30 мг /сут.
- **Через 6 мес.:** самочувствие хорошее, жалоб нет. Диету не соблюдает. Принимает диабетон МВ 30 мг. Прибавила в весе 5 кг. ГПН — 5,9-6,9 ммоль/л, ППГ — 6,4-8,6 ммоль/л, HbA1c — 6,3%.



Клинический пример 3.



- **Пациентка Т., 26 лет.**
- **Жалобы больного:** периодически сухость во рту, слабость, утомляемость.
- **Анамнез заболевания:**
 - Ухудшение самочувствия около года. Впервые повышенный уровень гликемии (до 17 ммоль/л) был выявлен в августе 2019 г. Была осмотрена терапевтом, были даны рекомендации снизить вес.
 - С января 2020 г. отмечает нарастание слабости, учащенное мочеиспускание, похудание. Регистрировалась гипергликемия до 20 ммоль/л. Кетонурии не было.
 - В сентябре 2020 лечилась в стационаре. Исследованы уровни С-пептида, инсулина, Ат к GAD — в пределах референсных значений. На фоне инсулинотерапии достигнута нормогликемия, при попытке перевода на таблетированные препараты (алоглиптин, метформин) — гипергликемия 9-13 ммоль/л. Выписана с рекомендациями продолжить инсулинотерапию: гларгин 10 ед на ночь, аспарт 6+6+4 ед перед едой. При самоконтроле гликемии натощак 6-8, после еды до 8 ммоль/л.
- **Перенесенные заболевания:** простудные, витилиго.
- **Наследственность:** СД 2 типа, рак прямой кишки, витилиго у папы.

При осмотре:

- Состояние удовлетворительное.
- Положение активное. Телосложение нормостеническое.
- Рост – 172 см, вес – 79 кг, ИМТ = 27 кг/м^2 .
- Кожные покровы: чистые, участки депигментации. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно.
- В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД = 16 в мин.
- Границы сердца не расширены. Тоны сердца ритмичные, чистые, ЧСС 65 в мин. АД - 120/70 мм.рт.ст. D=S.
- Живот мягкий, безболезненный при пальпации.

Предварительный диагноз:

О.3.: Сахарный диабет впервые выявленный, неуточненный. Целевой уровень HbA1c < 6,5%.

С.3.: Витилиго.



При обследовании:

- ОАК — без особенностей.
- В ан.мочи — кетонурия 1,0 ммоль/л, глюкозурии нет.
- дислипидемия (ОХ — 5,73 ммоль/л, ЛПНП — 2,9 ммоль/л, ЛПВП — 1,2 ммоль/л, ТГ — 1,42 ммоль/л.
- HbA1c — 8,0%, ГПН — 6,1-7,1, ППГ — до 8,1 ммоль/л. HOMA-IR — 2,4.
- С-пептид — 1,5 нг/мл (N 0,9-7,1), инсулин — 12,4 — 7,9 мкЕд/мл (N 2,6-24,9 мкМЕ/мл),
- Ат к GAD и тирозинфосфатазе — 0,79 МЕ/мл (N 0-4), Ат к инсулину — 0,8 ел/мл (N 0-10), Ат к бета-клеткам — отриц.



Молекулярно-генетический анализ:

- **HLA-генотипирование II класса:** DRB1 08,13; DQA1 0103,0401; DQB1 0602-8, 0401/0402. Заключение: Риск развития аутоиммунных заболеваний не превышает популяционный.
- **Метод: секвенирование панели генов ("Сахарный диабет-гиперинсулинизм"):** ABCC8, AKT2, BLK, CEL, EIF2AK3, FOXP3, GATA6, GCG, GCGR, GCK, GLIS3, GLUD1, HNF1A, HNF1B, HNF4A, INS, INSR, KCNJ11, KLF11, NEUROD1, PAX4, PCBD1, PDX1, PPARG, PTF1A, RFX6, SCHAD, SLC16A1, WFS1, ZFP57.

Результаты: В гене *HNF4A* (NM_175914.4) в экзоне 4 выявлен гетерозиготный вариант с.421C>T:p.R141X (rs137853335; HGMD:CM971464). Патогенный; описан при MODY1 диабете (OMIM #125850).

➤ **Диагноз:**

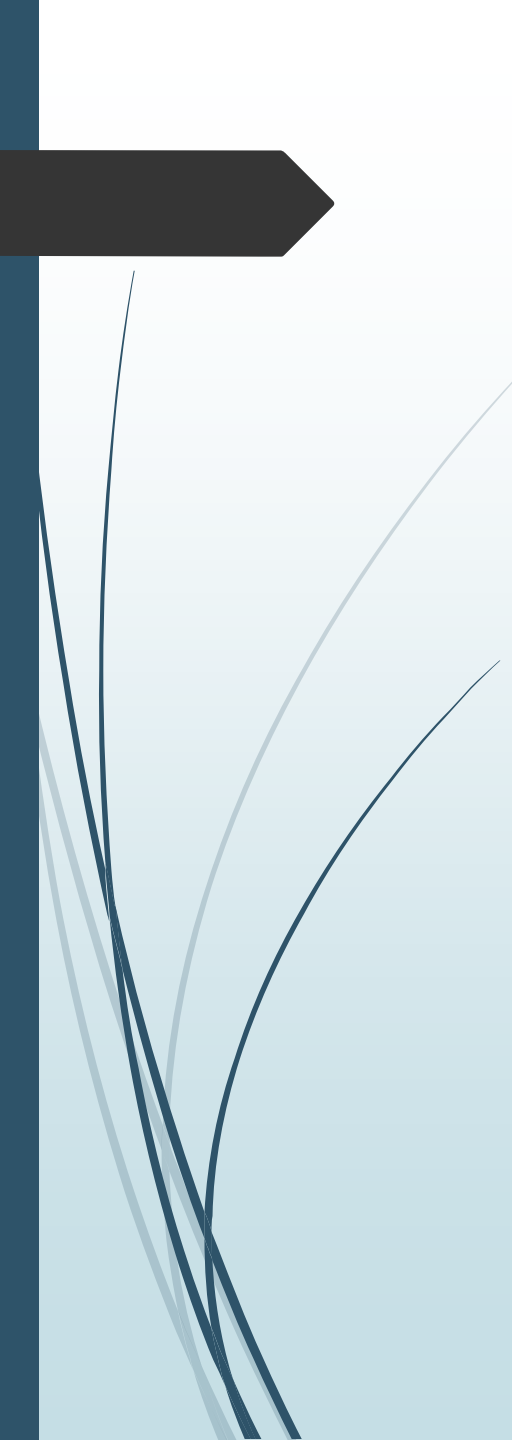
О.3.: Сахарный диабет MODY1. Целевой уровень HbA1c < 6,5%.

С.3.: Витилиго. Дислипидемия.

➤ **Лечение:**

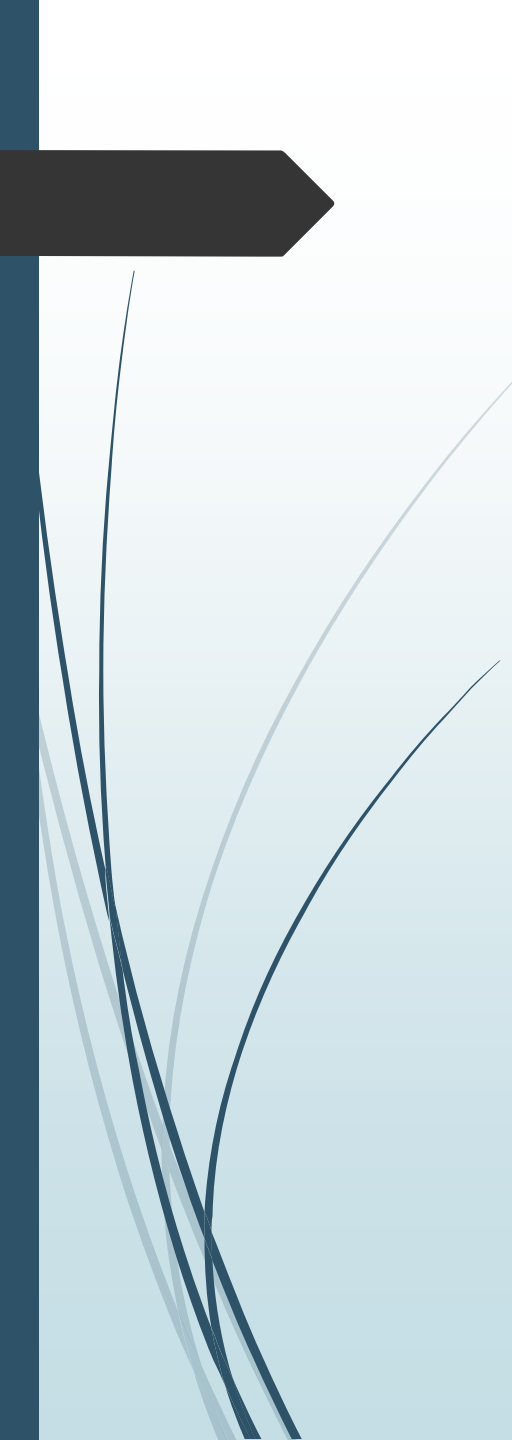
- В стационаре — инсулинотерапия (гларгин, аспарт),
- после исключения СД 1 типа — проба с глибенкламидом 3,5 мг (через 2 часа гипогликемия 3,8 ммоль/л),
- при выписке — диабетон МВ 30 мг + прологированный метформин 1000 мг на ночь.
- **Через 6 мес.:** Самочувствие хорошее. Жалоб нет. Диету соблюдает не всегда. ГПН- 6,0-7,0 ммоль/л, ППГ – 8,0-12,0 ммоль/л, HbA1c – 7,7%.





Выводы:

- 1. Моногенные формы сахарного диабета встречаются чаще, чем это принято считать.
- 2. Только молекулярно-генетическая диагностика позволяет диагностировать моногенные формы сахарного диабета.
- 3. В настоящее время есть возможность диагностики моногенных форм в рамках ОМС без поездки в федеральный центр.



Контакты:

Захарова Людмила Сергеевна

Отделение эндокринологии ГБУЗ НО
«Городская больница № 33»

Тел.: 2585775

Моб.: +79200774337

E-mail: lussya@mail.ru

Спасибо за внимание!

