

GCK-MODY у молодых мужчин: значение поведенческих и кардиометаболических факторов риска в развитии осложнений

О.Д. Рымар ✉, Р.Б. Галенок, Д.Е. Иванощук, Ю.А. Долинская, М.В. Дудина, А.П. Каширина, А.К. Овсянникова, П.М. Мельникова, В.Г. Смолеусова, Е.В. Шахтшнейдер

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель статьи. Представить два клинических случая Maturity-Onset Diabetes of the Young (диабета взрослого типа у молодых), в основе которого лежит наличие патогенных вариантов в гене глюкокиназы (GCK), — GCK-MODY; дать характеристику поведенческих и кардиометаболических факторов риска осложнений диабета.

Основные положения. В первом клиническом случае у пробанда и его отца выявлен ранее описанный в литературе патогенный вариант p.Trp257Ter (c.770G>A, NM_000162.5) гена GCK, во втором — патогенный вариант p.Cys271Ter (c.1113C>A, NM_000162.5) гена GCK. Пробанды — молодые мужчины 22 и 21 года соответственно. Сахарный диабет (СД) у них впервые был диагностирован в возрасте 10 и 6 лет при рутинных обследованиях. Оба мальчика наблюдались у детского эндокринолога, клинические симптомы гипергликемии отсутствовали, сахароснижающие препараты они не принимали и не получают по настоящее время. При обследовании через 11 и 15 лет после диагностики СД у обоих пациентов уровень С-пептида был в пределах референсных значений, что свидетельствует о сохранности секреторной функции β-клеток поджелудочной железы. Антитела были отрицательными, уровень гликированного гемоглобина — 5,7 и 6,1% соответственно. Осложнения СД у пациентов не выявлены. У отцов пробандов концентрация гликированного гемоглобина — 6,4 и 6,5% соответственно. Отец пробанда из первого клинического случая не соблюдает рекомендации по здоровому образу жизни и питанию, не отрицает еженедельное потребление алкоголя. При обследовании у него обнаружены избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислипидемия, стеатогепатит, атеросклероз брахиоцефальных сосудов, которые увеличивают риск сердечно-сосудистых событий. Отец пробанда из второго клинического случая соблюдает рекомендации по здоровому образу жизни. При обследовании масса тела, артериальное давление, содержание липидов в крови в пределах целевых значений.

Заключение. Представив два клинических случая и семейные истории пациентов с GCK-MODY, авторы обращают внимание на то, что соблюдение принципов здорового образа жизни, оценка и коррекция основных факторов риска позволят избежать появления и прогрессирования осложнений у пациентов с GCK-MODY. При осуществлении наблюдения и лечения больных с диабетом любого типа важно руководствоваться принципами профилактической медицины.

Ключевые слова: молекулярно-генетическое исследование, ген GCK, моногенный сахарный диабет, Maturity-Onset Diabetes of the Young, гипергликемия, сахарный диабет у молодых людей.

Для цитирования: Рымар О.Д., Галенок Р.Б., Иванощук Д.Е., Долинская Ю.А., Дудина М.В., Каширина А.П., Овсянникова А.К., Мельникова П.М., Смолеусова В.Г., Шахтшнейдер Е.В. GCK-MODY у молодых мужчин: значение поведенческих и кардиометаболических факторов риска в развитии осложнений. Доктор.Ру. 2024;23(4):60–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-60-66

GCK-MODY in Young Men: the Role of Behavioral and Cardiometabolic Risk Factors in the Development of Complications

O.D. Ryamar ✉, R.B. Galenok, D.E. Ivanoshchuk, Yu.A. Dolinskaya, M.V. Dudina, A.P. Kashirina, A.K. Ovsyannikova, P.M. Melnikova, V.G. Smoleusova, E.V. Shakhtshneider

Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089

ABSTRACT

Aim. Present two clinical cases of Maturity-Onset Diabetes of the Young, which is based on the presence of pathogenic variants in the glucokinase (GCK) gene — GCK-MODY; to characterize behavioral and cardiometabolic risk factors for diabetes complications.

Key points. In the first clinical case, the pathogenic variant p.Trp257Ter (c.770G>A, NM_000162.5) of the GCK gene, previously described in the literature, was identified in the proband and his father, in the second — the pathogenic variant p.Cys271Ter (c.1113C>A, NM_000162.5) GCK gene. Probands are young men, 22 and 21 years old, respectively. They were first diagnosed with diabetes in the ages of 10 and 6 years during routine examinations. There were no clinical symptoms of hyperglycemia; they did not take and do not currently take hypoglycemic drugs. When examined 11 and 15 years after the diagnosis of diabetes, in each patient the level of C-peptide was within the reference values, which indicates the preservation of the secretory function of pancreatic β-cells. Antibodies were negative, the level of glycated hemoglobin (HbA1c) was 5.7 and 6.1%, respectively. No complications of diabetes were identified in either patient. The fathers of probands from both families had HbA1c levels of 6.4 and 6.5%, respectively. The father of the proband from the first clinical case does not comply with recommendations for a healthy lifestyle and nutrition, and does not deny weekly alcohol consumption. Upon examination, he was found to be overweight, arterial hypertension, dyslipidemia, steatohepatitis, and atherosclerosis of the brachiocephalic vessels, which increase the risk

✉ Рымар Оксана Дмитриевна / Ryamar, O.D. — E-mail: orymar23@gmail.com

of cardiovascular events. The father of the proband from the second clinical case follows recommendations for a healthy lifestyle. During the examination, body weight, blood pressure, blood lipids are within the target range.

Conclusion. Presenting two clinical cases and family histories of patients with GCK-MODY, the authors note that the compliance with the principles of a healthy lifestyle, assessment and correction of the main risk factors will help avoid the emergence and progression of complications in patients with GCK-MODY. When monitoring and treating patients with diabetes of any type, it is important to follow the principles of preventive medicine.

Keywords: Molecular genetic research, GCK gene, monogenic diabetes mellitus, Maturity-Onset Diabetes of the Young, hyperglycemia, diabetes mellitus in young people.

For citation: Rymar O.D., Galenok R.B., Ivanoshchuk D.E., Dolinskaya Yu.A., Dudina M.V., Kashirina A.P., Ovsyannikova A.K., Melnikova P.M., Smoleusova V.G., Shakhtshneider E.V. GCK-MODY in young men: the role of behavioral and cardiometabolic risk factors in the development of complications. Doctor.Ru. 2024;23(4):60–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-4-60-66

ВВЕДЕНИЕ

Диабет взрослого типа у молодых людей (англ. MODY — Maturity-Onset Diabetes of the Young) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, в основе которых лежат патогенные варианты в генах, приводящие к дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Первоначально каждому присваивался порядковый номер, согласно очередности открытия генов: MODY1 — при гетерозиготной мутации в гене *HNF4A*, MODY2 — при мутациях в гене *GCK* и т. д. Известны 14 генов, патогенные варианты которых вызывают MODY [1].

В настоящее время от данной классификации постепенно отказываются, указывая в диагнозе непосредственно название гена, в котором обнаружен патогенный вариант: *HNF4A*-MODY, *GCK*-MODY и т. д. Для MODY характерны гипергликемия, которая обычно диагностируется в возрасте до 35 лет, аутосомно-доминантный тип наследования, отсутствие аутоантител к β-клеткам, глутаматдекарбоксилазе, инсулину, тирозинфосфатазе; уровень С-пептида длительно остается в пределах референсных значений. Высокая частота сахарного диабета (СД) в семье (отягощенный анамнез по СД в трех поколениях) является одним из ключевых критериев, позволяющих заподозрить моногенную форму заболевания [1–3].

Распространенность, клиническое течение и подходы к назначению антигипергликемической терапии при разных подтипах MODY различаются. Верификация MODY сложна, но она позволяет выбрать правильную тактику лечения заболевания, обеспечить адекватное ведение беременных с MODY, провести медико-генетическое консультирование семей [4–6].

Один из самых распространенных подтипов MODY2 — *GCK*-MODY — связан с патогенными вариантами в гене глюкокиназы *GCK* [5]. В России частота *GCK*-MODY — 57,6–77,5% всех случаев MODY в детском возрасте [7–9], у пациентов, проживающих в Западной Сибири, также преобладает *GCK*-MODY — 68,4% [10].

Фермент глюкокиназа (гексозо-6-фосфотрансфераза, принадлежит к семейству гексокиназ) считается сенсором глюкозы в β-клетках поджелудочной железы, поскольку она катализирует стадию фосфорилирования глюкозы, позволяет β-клеткам адекватно реагировать на уровень глюкозы. Глюкокиназа является связующим звеном между концентрацией глюкозы и началом секреции инсулина. При инактивирующих гетерозиготных мутациях в гене *GCK* фосфорилирование глюкозы и, следовательно, секреция инсулина происходят при более высоких показателях гликемии. У пациентов с *GCK*-MODY также отмечают снижение продукции гликогена в печени и усиленный глюконеогенез после еды. Таким образом, гомеостаз глюкозы осуществляется при более высоких значениях гликемии, хотя регуляция секреции инсулина не изменена, что клинически проявляется в виде стабильной гипергликемии [11].

У больных с функционально значимыми заменами глюкокиназы нарушены процессы накопления гликогена в печени и увеличена скорость глюконеогенеза. Более того,

при поддержании эугликемии (клэмп-методом) у таких пациентов продемонстрировано нарушение подавления продукции глюкозы печенью при физиологических концентрациях инсулина. Безусловно, это тоже важный патогенетический фактор, обуславливающий гипергликемию после приема пищи у больных *GCK*-MODY. Значит, в патогенезе гипергликемии важную роль, помимо ухудшения функции β-клеток, играют нарушения метаболизма глюкозы в печени.

Несмотря на то что при данном типе диабета нарушена функция β-клеток и гепатоцитов, гипергликемия, ассоциированная с дефектами глюкокиназы, обычно умеренная. Клиническое течение *GCK*-MODY — более мягкое, чем у всех остальных подтипов MODY. Уровень гликированного гемоглобина не всегда достигает значений, свойственных диабету, обычно менее 7,5%.

Распространенность микро- и макрососудистых осложнений такая же, как в общей популяции [12–14]. В сибирском регионе не увеличивалась частота диабетических осложнений у пациентов с *GCK*-MODY в течение 3 лет наблюдения [15].

Во многих исследованиях показано, что пациентам с *GCK*-MODY для компенсации углеводного обмена достаточно диетотерапии [16–18]. Однако появляются публикации, в которых сообщается, что, хотя *GCK*-MODY обычно имеет доброкачественное течение, увеличение массы тела является фактором риска осложнений диабета, требующих пожизненного наблюдения, а у некоторых пациентов — медицинского вмешательства [19].

В данной статье описаны клинические случаи *GCK*-MODY у молодых мужчин, дана характеристика поведенческих и кардиометаболических факторов риска осложнений диабета.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент Д., 22 лет, был направлен на консультацию в клинику НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН для верификации типа СД. Впервые повышение уровня глюкозы до 7 ммоль/л у него выявлено в 10 лет (в 2012 г.) при рутинных обследованиях. Наблюдался у детского эндокринолога, клинических симптомов гипергликемии не было, сахароснижающие препараты не принимал и не получает по настоящее время.

При объективном осмотре пробанда рост — 193 см, масса тела — 83 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 22,3 кг/м². Уровень С-пептида — 0,82 нг/мл (референсные значения: 0,7–1,9 нг/мл), гликированного гемоглобина — 5,7%. Гликемический профиль: 9.00 — 6,1 ммоль/л, 11.00 — 6,8 ммоль/л, 13.00 — 6,4 ммоль/л, 15.00 — 9,5 ммоль/л. Содержание тиреотропного гормона (ТТГ) — 1,20 мМЕ/л, общего холестерина (ХС) — 4,59 ммоль/л, триглицеридов — 0,63 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) — 1,17 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — 3,13, креатинина — 91 мкмоль/л. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) — 96 мл/мин/1,73 м².

Пациент в течение 14 дней проводил флэш-мониторинг глюкозы (ФМГ) с помощью датчика FreeStyle libre. С датчика собрано более 70% данных, не допускалась их потеря в одни и те же временные промежутки. По результатам ФМГ, уровень глюкозы находился в целевом диапазоне 94% времени.

По данным электрокардиографии, синусовая аритмия при средней частоте сердечных сокращений (ЧСС) 80 в мин. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) экстракраниальных отделов сонных артерий, щитовидной железы патология не найдена. В ходе УЗИ органов брюшной полости и почек обнаружены диффузные изменения эхоструктуры паренхимы поджелудочной железы. При офтальмологическом осмотре патология также не выявлена. Пациенту рекомендовано соблюдение диеты без назначения сахароснижающей терапии.

Наследственный анамнез представлен на рисунке 1. У отца пробанда в 32 года (в 2012 г.) был диагностирован СД 2 типа (СД2), назначен ситаглиптин в дозе 100 мг в день. В 2024 г. показатели гликемии соответствовали целевым значениям при нерегулярном приеме ситаглиптина 100 мг (без соблюдения диеты), концентрация гликированного гемогло-

бина — $6,4\%$. По данным ФМГ, среднее содержание глюкозы — $8,6 \pm 1,3$ ммоль/л.

Отец пробанда не соблюдает рекомендации по здоровому образу жизни и питанию, не отрицает еженедельное потребление алкоголя. При обследовании у него обнаружены избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислипидемия, стеатогепатит, атеросклероз брахиоцефальных сосудов, которые увеличивают риск сердечно-сосудистых событий. По данным электрокардиографии, определены неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости, умеренные нарушения реполяризации в области передней и боковой стенок левого желудочка. По результатам холтеровского мониторирования электрокардиограммы, ритм синусовый, ЧСС — 78 в мин. Диагностически значимые динамические отклонения сегмента ST не зарегистрированы.

Отцу пробанда рекомендованы соблюдение диеты, прием ситаглиптина в дозе 100 мг и назначен розувастатин в дозе 10 мг в день.

Бабушка и дедушка пробанда по отцу не наблюдаются с нарушениями углеводного обмена (от обследования отказались), у прабабушки был СД2. У родственников пробанда со стороны матери нарушения углеводного обмена не определены. У пробанда также есть родная младшая сестра, на наличие СД не обследована.

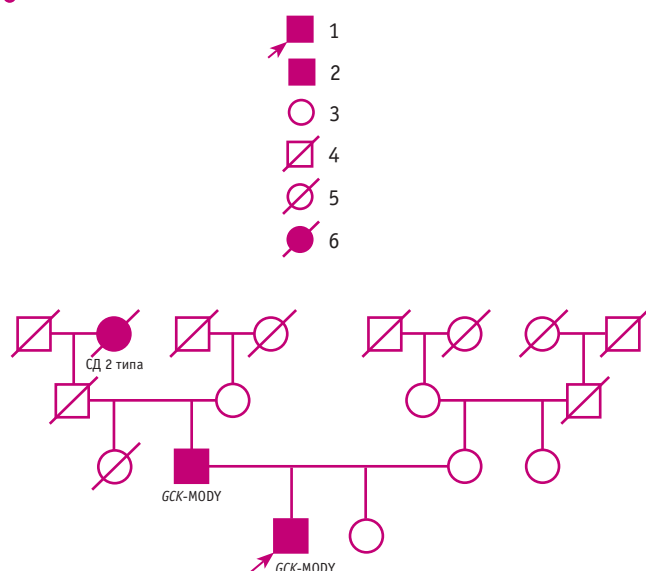
Течение заболевания у пробанда и его отца отличалось от такового СД 1 типа: отсутствовали антитела к глутаматдекарбоксилазе, β -клеткам, инсулину, тирозинфосфатазе, не было кетоацидоза, определялся нормальный уровень С-пептида, наследственность по СД отягощена. Отличалось оно и от течения СД2 — содержание гликированного гемоглобина в динамике не повышалось. В результате выдвинуто предположение о наличии *GCK-MODY*.

У пробанда и его отца проведен молекулярно-генетический анализ, верифицирован *GCK-MODY* (*MODY2*). Выявлен ранее описанный в литературе патогенный вариант *p.Trp257Ter* (с.770G>A, NM_000162.5) гена *GCK*, вероятно, приводящий к нарушению синтеза полноразмерного белка [19].

Таким образом, длительное время течение *GCK-MODY* у обоих родственников характеризуется стабильным уровнем гликемии, показатели гликированного гемоглобина не превышают целевые значения, однако сохранялась гипергликемия натощак, характерная для данного типа СД.

Рис. 1. Родословная семьи (клинический случай 1) с неиммунным сахарным диабетом (СД), обусловленным патогенным вариантом *p.Trp257Ter* (с.770G>A, NM_000162.5) гена глюкокиназы (*GCK-MODY*). 1 — пробанд, 2 — родственники мужского пола с нарушением углеводного обмена, 3 — родственники женского пола, 4 — умершие родственники мужского пола, 5 — умершие родственники женского пола, 6 — умершие родственники женского пола с нарушением углеводного обмена

Fig. 1. A family tree (case study 1) of a family with nonimmune diabetes mellitus caused by pathogenic variant *p.Trp257Ter* (с.770G>A, NM_000162.5) of glucokinase gene (*GCK-MODY*). 1: proband; 2: male relatives with carbohydrate metabolism disorder; 3: female relatives; 4: deceased male relatives; 5: deceased female relatives; 6: deceased female relatives with carbohydrate metabolism disorder



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациент М., 21 года, был направлен на консультацию в клинику НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН для верификации типа СД.

Впервые повышение уровня глюкозы до 7,3 ммоль/л у него обнаружено в 2008 г. (в 6 лет) во время профилактического медицинского осмотра в детском саду. Наблюдался у детского эндокринолога, клинические проявления гипергликемии отсутствовали, сахароснижающие препараты не принимал и не получает по настоящее время.

При объективном осмотре пробанда рост — 173 см, масса тела — 73 кг, ИМТ — $24,4 \text{ кг/м}^2$. Уровень С-пептида — 1,39 нг/мл (в пределах референсных значений), гликированного гемоглобина — 6,1%. Гликемический профиль: 9.00 — 7,0 ммоль/л, 11.00 — 7,1 ммоль/л, 13.00 — 7,2 ммоль/л, 15.00 — 6,5 ммоль/л. Концентрация ТТГ — 1,91 мМЕ/л, общего ХС — 6,58 ммоль/л (повышена), ХС-ЛПВП — 1,38 ммоль/л, ХС-ЛПНП — 4,7 ммоль/л (повышена), триглицеридов — 1,1 ммоль/л, креатинина — 106 мкмоль/л; рСКФ — 88,3 мл/мин/1,73 м².

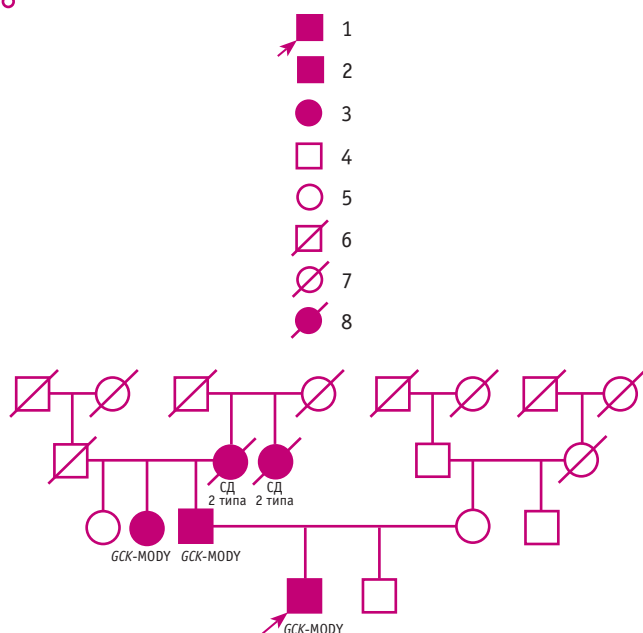
Пациент в течение 14 дней производил ФМГ с помощью датчика FreeStyle libre. С датчика собрано более 70% данных, не допускалась их потеря в одни и те же временные промежутки. По результатам ФМГ, уровень глюкозы находился в целевом диапазоне 95% времени.

Электрокардиография: синусовая аритмия при средней ЧСС 80 в мин. По данным УЗИ щитовидной железы, структурная патология отсутствовала. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек, стабильный перегиб в шейке желчного пузыря; формальные признаки хронического холецистита, вне обострения; холестериновый полип стенки желчного пузыря. При офтальмологическом осмотре найдены хориоретинальный рубец правого глаза, ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Наследственный анамнез показан на рисунке 2. У отца пробанда в 27 лет (в 2007 г.) был диагностирован СД2.

Рис. 2. Родословная семьи (клинический случай 2) с неиммунным сахарным диабетом (СД), обусловленным патогенным вариантом *p.Cys271Ter (c.1113C>A, NM_000162.5)* гена глюкокиназы (*GCK-MODY*). 1 — пробанд, 2 — родственники мужского пола с нарушением углеводного обмена, 3 — родственники женского пола с нарушением углеводного обмена, 4 — родственники мужского пола, 5 — родственники женского пола, 6 — умершие родственники мужского пола, 7 — умершие родственники женского пола, 8 — умершие родственники женского пола с нарушением углеводного обмена

Fig. 2. A family tree (case study 2) of a family with nonimmune diabetes mellitus caused by pathogenic variant *p.Cys271Ter (c.1113C>A, NM_000162.5)* of glucokinase gene (*GCK-MODY*). 1: proband; 2: male relatives with carbohydrate metabolism disorder; 3: female relatives with carbohydrate metabolism disorder; 4: male relatives; 5: female relatives; 6: deceased male relatives; 7: deceased female relatives; 8: deceased female relatives with carbohydrate metabolism disorder



Соблюдает рекомендации по здоровому образу жизни. При обследовании не выявлены избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислипидемия. Показатели гликемии приближены к целевым значениям на фоне приема метформина пролонгированного высвобождения в дозе 1000 мг и алоглиптина в дозе 25 мг. Содержание гликированного гемоглобина — 6,5%. По данным ФМГ, в 2024 г. уровень глюкозы — в среднем 6,5 ммоль/л, находился в целевом диапазоне 91% времени, вариабельность — 22%.

У тети пробанда (сестры отца) диагностирован СД2. У бабушки пробанда (матери отца) и ее родной сестры был СД2. У пробанда есть младший брат, на наличие СД не обследован. У родственников пробанда со стороны матери нарушения углеводного обмена отсутствовали.

С учетом характера клинического течения диабета — умеренного повышения гликемии натощак без значимого увеличения постприандиальных значений,отягощенного семейного анамнеза, отсутствия клинических признаков, характерных для СД 1 типа и СД2, — выдвинуто предположение о наличии у пациента *GCK-MODY*.

У пробанда, его отца и тети по линии отца проведен молекулярно-генетический анализ и выявлен ранее описанный в медицинской литературе патогенный вариант *p.Cys271Ter (c.1113C>A, NM_000162.5)* гена *GCK*, вероятно, приводящий к нарушению синтеза полноразмерного белка [20–22].

После молекулярно-генетического исследования у отца пробанда метформин пролонгированного высвобождения был отменен, ему даны рекомендации продолжить прием алоглиптина в дозе 25 мг в день.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным многочисленных публикаций, *GCK-MODY* характеризуется легкой гипергликемией натощак, уровень глюкозы обычно составляет от 5,5 до 8 ммоль/л (от 99 до 144 мг/дл). Синтез инсулина не нарушен, поэтому постприандиальная гликемия обычно не достигает значений, при которых диагностируется диабет. Уровни гликированного гемоглобина варьируют от 5,6 до 7,3% у пациентов в возрасте до 40 лет и от 5,9 до 7,6% у лиц 40 лет и старше.

При изучении *GCK-MODY* у взрослых отмечается возрастание концентрации гликированного гемоглобина по мере увеличения возраста (0,2 ммоль/моль в год), которое, однако, оказалось сопоставимым ($p = 0,06$) с его повышением в группе контроля (здоровые члены семей) [12].

Пациенты с данным типом СД часто не имеют клинических проявлений гипергликемии, а нарушения углеводного обмена определяются при рутинных обследованиях. Вышеперечисленные особенности *GCK-MODY* обнаружены у пациентов в представленных клинических случаях.

По данным литературы, несмотря на длительную (пожизненную) гипергликемию натощак, *GCK-MODY* редко связан с микро- и макрососудистыми диабетическими осложнениями. В отличие от пациентов с тяжелым и прогрессирующим дефектом β -клеток, наблюдаемым при *HNF1A*- и *HNF4A-MODY*, у лиц с *GCK*-связанной гипергликемией натощак сохраняется контррегуляторный ответ на повышение концентрации глюкозы в крови. Поэтому им не требуется сахароснижающая терапия, и у них нет ответа на пероральную терапию или лечение низкими дозами инсулина. Любая попытка снизить уровень глюкозы в крови контррегулируется β -клетками [23].

Таким образом, для больных *GCK-MODY* безопасно прекратить лечение всех видов, снижающее уровень глюкозы,

им следует контролировать содержание глюкозы в крови и проводить скрининг на предмет осложнений [12]. Исследований с использованием непрерывного мониторинга глюкозы у пациентов с MODY немного, они невелики по числу участников, но в них показан потенциал этой технологии для улучшения клинической помощи.

В нашем исследовании у лиц с мутацией в гене *GCK*, по данным ФМГ и анализа индексов вариабельности глюкозы, определялся благоприятный гликемический профиль. Низкая вариабельность концентрации глюкозы в течение суток, вероятно, обуславливает меньшую частоту диабетических осложнений, чем при других типах СД, что соответствует результатам трехлетнего наблюдения за группой пациентов с *GCK-MODY*, которое демонстрирует непрогрессирующее течение данного типа СД со стабильными показателями углеводного обмена и сохраняющейся через 3 года невысокой гипергликемией натощак [15, 24, 25].

ФМГ может использоваться для оценки ответа на специфическое лечение, а также быть полезным инструментом для изучения гликемических моделей у пациентов с MODY и атипично тяжелой гипергликемией, указывающей на дополнительный полигенный диабет. По сути, диагноз *GCK-MODY* предотвращает ненужное терапевтическое вмешательство. Исключение составляют случаи, когда *GCK-MODY* сосуществует с полигенным диабетом 1 или 2 типа и для нормализации уровня глюкозы и снижения риска осложнений требуется лечение, но если контррегуляторные механизмы все еще не повреждены, то при назначении целевых показателей гликемии должна учитываться повышенная заданная точка гомеостаза глюкозы.

Существенное влияние на здоровье оказывает образ жизни конкретного человека. Возникновение сердечно-сосудистых заболеваний тесно связано с особенностями образа жизни и факторами риска, которые, взаимодействуя с гендерными и генетическими особенностями, способны ускорять развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Традиционно факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний подразделяют на модифицируемые (поддающиеся

изменению или коррекции) и немодифицируемые, которые изменить невозможно, но их наличие требует большего внимания к модифицируемым факторам риска.

Кроме того, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний часто делят на поведенческие и кардиометаболические. К основным поведенческим факторам риска относят курение, потребление алкоголя, низкую физическую активность и нездоровое питание [26]. Представляя два клинических случая и семейные истории пациентов с *GCK-MODY*, авторы обращают внимание на то, что наличие неблагоприятных поведенческих и кардиометаболических факторов, таких как нерациональное питание, низкая физическая активность, потребление алкоголя, избыточная масса тела, ассоциированные с ними дислипидемия и артериальная гипертензия, у лиц с *GCK-MODY* способствуют развитию прежде всего сердечно-сосудистых осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание основных клинических особенностей *GCK-MODY* позволяет на этапе сбора анамнеза предположить наличие данной формы СД, провести необходимое обследование и направить пациента на молекулярно-генетическое исследование. Обнаружение патогенных вариантов в гене *GCK* дает возможность верифицировать *GCK-MODY*. Диагноз MODY важен не только для индексного случая; он открывает возможность генетического тестирования семейных патогенных вариантов в генах у членов семьи пробанда. Заболевшие родственники могут пройти тестирование для подтверждения моногенной этиологии диабета, а прогностическое тестирование может быть предложено бессимптомным родственникам после соответствующего генетического консультирования для определения риска развития у них диабета.

Соблюдение принципов здорового образа жизни, оценка и коррекция основных факторов риска позволят избежать появления и прогрессирования осложнений. При осуществлении наблюдения и лечения пациентов с диабетом любого типа важно руководствоваться принципами профилактической медицины.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Рымар О.Д. — формирование концепции статьи, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Овсянникова А.К. — обзор публикаций по теме статьи; Галенок Р.Б. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Дудина М.В. — обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала и анализ данных; Иваношук Д.Е. — сбор и анализ данных, проведение молекулярно-генетического анализа, проверка критически важного содержания; Долинская Ю.А., Каширина А.П., Мельникова П.М., Смолеусова В.Г. — сбор клинического материала и анализ данных; Шахтштейнер Е.В. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Rymar, O.D. — forming the concept of the article, writing the text of the manuscript, checking critical content, approving the manuscript for publication; Ovsyannikova, A.K. — review of publications on the topic of the article; Galenok, R.B. — review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript; Dudina, M.V. — review of publications on the topic of the article, collection of clinical material and data analysis; Ivanoshchuk, D.E. — data collection and analysis, molecular genetic analysis, verification of critical content; Dolinskaya, Yu.A., Kashirina, A.P., Melnikova, P.M., Smoleusova, V.G. — collection of clinical material and data analysis; Shakhhtshneider, E.V. — review of critical content, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Статья подготовлена в рамках бюджетной темы Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (FWNR-2023-0004). Регистрационный номер: 123051500014-2.

Research work was done of the budget theme of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (FWNR-2023-0004). No: 123051500014-2.

Информированное согласие / Consent for publication

Пациенты информированы о целях и методологии исследования и предоставили письменное информированное согласие на публикацию данных.

Patients were informed of the aims and methodology of the study and provided written informed consent for publication of data.

Об авторах / About the authors

Рымар Оксана Дмитриевна / Ryamar, O.D. — д. м. н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующей лабораторией клинко-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8345-9365. <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>. E-mail: orymar23@gmail.com

Галенок Регина Борисовна / Galenok, R.B. — младший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7835-4511. <https://orcid.org/0000-0001-7699-3211>. E-mail: rgalenok@gmail.com

Ивановщук Динара Евгеньевна / Ivanoshchuk, D.E. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБНУ ИЦиГ СО РАН, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8294-6980. <https://orcid.org/0000-0002-0403-545X>. E-mail: dinara2084@mail.ru

Долинская Юлия Александровна / Dolinskaya, Yu.A. — заведующая отделением эндокринологии клиники НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 1676-5298. <https://orcid.org/0000-0001-6459-7780>. E-mail: dolin-yuliya@yandex.ru

Дудина Марина Владимировна / Dudina, M.V. — младший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1. E-mail: marina_5.95@mail.ru

Каширина Анастасия Петровна / Kashirina, A.P. — младший научный сотрудник НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 8037-6370. <https://orcid.org/0000-0002-1968-9712>. E-mail: kashirina_a_p_91@mail.ru

Овсянникова Алла Константиновна / Ovsyannikova, A.K. — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>. E-mail: aknikolaeva@bk.ru

Мельникова Полина Михайловна / Melnikova, P.M. — врач-ординатор НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1. E-mail: polinamel2506@gmail.com

Смолеусова Валентина Геннадьевна / Smoleusova, V.G. — врач-ординатор НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1. E-mail: valentina.gotfrid@yandex.ru

Шахтштейнер Елена Владимировна / Shakhshneider, E.V. — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ФГБНУ ИЦиГ СО РАН. 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. eLIBRARY.RU SPIN: 9453-9067. E-mail: 2117409@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Liu J., Xiao X., Zhang Q., Yu M. Insights from basic adjunctive examinations of GCK-MODY, HNF1A-MODY, and type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis. *J. Diabetes*. 2023;15(6): 519–31. DOI: 10.1111/1753-0407.13390
- Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В., Максимов В.Н. и др. Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(4–2):45–9. Ryamar O.D., Ovsyannikova A.K., Mustafina S.V., Maksimov V.N. et al. Role of MODY-diabetes in structure of morbidity rate of diabetes mellitus among patients of young age. *Siberian Medical Journal*. 2011; 26(4–2):45–9. (in Russian)
- Zečević K., Volčanšek Š., Katsiki N., Rizzo M. et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) — in search of ideal diagnostic criteria and precise treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2024. DOI: 10.1016/j.pcad.2024.03.004
- Aarthy R., Aston-Mourney K., Amutha A., Mikocka-Walus A. et al. Prevalence, clinical features and complications of common forms of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) seen at a tertiary diabetes centre in south India. *Prim. Care Diabetes*. 2023;17(4):401–7. DOI: 10.1016/j.pcd.2023.04.004
- Greeley S.A.W., Polak M., Njolstad P.R., Barbetti F. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*. 2022;23(8):1188–211. DOI: 10.1111/pedi.13426
- Bonnefond A., Unnikrishnan R., Doria A., Vaxillaire M. et al. Monogenic diabetes. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2023;9(1):12. DOI: 10.1038/s41572-023-00421-w
- Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., Иванова О.Н. и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(5):14–25. Kuraeva T.L., Sechko E.A., Zilberman L.I., Ivanova O.N. et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(5):14–25. (in Russian). DOI: 10.14341/probl201561514-25
- Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., Петров В.М. и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1–3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(6): 369–78. Zubkova N.A., Goeva O.A., Tikhonovich Yu.V., Petrov V.M. et al. Clinical and molecular genetic characteristics of MODY1–3 cases in the Russian Federation as shown by NGS. *Problems of Endocrinology*. 2017;63(6):369–78. (in Russian). DOI: 10.14341/probl2017636369-378
- Glotov O.S., Serebryakova E.A., Turkunova M.E., Efimova O.A. et al. Whole-exome sequencing in Russian children with non-type 1 diabetes mellitus reveals a wide spectrum of genetic variants in MODY-related and unrelated genes. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(6):4905–14. DOI: 10.3892/mmr.2019.10751
- Ivanoshchuk D.E., Shakhshneider E.V., Ryamar O.D., Ovsyannikova A.K. et al. The Mutation Spectrum of Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)-associated genes among Western Siberia patients. *J. Pers. Med.* 2021;11(1):57. DOI: 10.3390/jpm11010057
- Matschinsky F.M. Glucokinase, glucose homeostasis, and diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 2005;5(3):171–6. DOI: 10.1007/s11892-005-0005-4
- Steele A.M., Shields B.M., Wensley K.J., Colclough K. et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA*. 2014;311(3):279–86. DOI: 10.1001/jama.2013.283980
- Pruhova S., Dusatkova P., Kraml P.J., Kulich M. et al. Chronic mild hyperglycemia in GCK-MODY patients does not increase carotid intima-media thickness. *Int. J. Endocrinol.* 2013;2013:718254. DOI: 10.1155/2013/718254
- Wu H.X., Chu T.Y., Iqbal J., Jiang H.L. et al. Cardio-cerebrovascular outcomes in MODY, type 1 diabetes, and type 2 diabetes: a prospective

- cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2023;108(11):2970–80. DOI: 10.1210/clinem/dgad233
15. Овсянникова А.К., Шахтштейндер Е.В., Иванощук Д.Е., Воевода М.И. и др. Течение сахарного диабета взрослого типа у молодых лиц старше 18 лет, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GCK-MODY): данные проспективного наблюдения. *Сахарный диабет.* 2021;24(2):133–40. Ovsyannikova A.K., Shakhstshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Voevoda M.I. et al. GCK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: prospective observation. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(2):133–40. (in Russian). DOI: 10.14341/DM12319
 16. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Лаптев Д.Н. и др. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов. *Сахарный диабет.* 2022;25(2):145–54. Sechko E.A., Kuraeva T.L., Zilberman L.I., Laptev D.N. et al. Non-immune diabetes mellitus in children due to heterozygous mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY): data of 144 patients. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(2):145–54. (in Russian). DOI: 10.14341/DM1281
 17. Stride A., Shields B., Gill-Carey O., Chakera A.J. et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia.* 2014;57(1):54–6. DOI: 10.1007/s00125-013-3075-x
 18. Delvecchio M., Pastore C., Giordano P. Treatment options for MODY patients: a systematic review of literature. *Diabetes Ther.* 2020;11(8):1667–85. DOI: 10.1007/s13300-020-00864-4.
 19. Wang Z., Diao C., Liu Y., Li M. et al. Identification and functional analysis of GCK gene mutations in 12 Chinese families with hyperglycemia. *J. Diabetes Investig.* 2019;10(4):963–71. DOI: 10.1111/jdi.13001
 20. Tatsi E.B., Kanaka-Gantenbein C., Scorilas A., Chrousos G.P. et al. Next generation sequencing targeted gene panel in Greek MODY patients increases diagnostic accuracy. *Pediatr. Diabetes.* 2020;21(1):28–39. DOI: 10.1111/pedi.12931
 21. Sanyoura M., Letourneau L., Knight Johnson A.E., Del Gaudio D. et al. GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: description of 27 unpublished variants. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;151:231–6. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.04.017
 22. Osbak K.K., Colclough K., Saint-Martin C., Beer N.L. et al. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum. Mutat.* 2009;30(11):1512–26. DOI: 10.1002/humu.21110
 23. Fendler W., Matachowska B., Baranowska-Jazwiecka A., Borowiec M. et al. Population based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY. *Diabet. Med.* 2014;31(7):881–3. DOI: 10.1111/dme.12449
 24. Colclough K., Patel K. How do I diagnose maturity onset diabetes of the young in my patients? *Clin. Endocrinol.* 2022;97(4):436–47. DOI: 10.1111/cen.14744
 25. Овсянникова А.К., Дудина М.В., Галенок Р.Б., Антонова А.О. и др. Характеристики вариабельности глюкозы при разных типах сахарного диабета у лиц молодого возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(9):74–80. Ovsyannikova A.K., Dudina M.V., Galenok R.B., Antonova A.O. et al. Characteristics of glucose variability in different types of diabetes mellitus in young patients. *Medical Council.* 2023;17(9):74–80. (in Russian). DOI: 10.21518/ms2023-160
 26. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5452. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., Badtieva V.A. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452. (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452 

Поступила / Received: 02.05.2024

Принята к публикации / Accepted: 29.05.2024