



GCK-MODY: описание клинического случая

Малиевская Р.И., Малиевский О.А., Моругова Т.В.

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

В настоящее время моногенные формы сахарного диабета составляют до 6,5% всех случаев диабета у детей и подростков. Среди 14 идентифицированных в настоящее время типов MODY-диабета наиболее распространены *HNF4a*-, *GCK*- и *HNF1a*-MODY. Среди последних *GCK*-MODY имеет наиболее мягкое течение, зачастую не требующее медикаментозной терапии, с благоприятным прогнозом в отношении микро- и макрососудистых осложнений. Развитие молекулярной генетики позволяет более точно верифицировать различные типы сахарного диабета с прогнозированием течения заболевания, определить тактику терапии и проводить медико-генетическое консультирование семьи. Цель статьи – представить данные динамического наблюдения за семьей с *GCK*-MODY диабетом.

Ключевые слова: дети, взрослые, *GCK*-MODY, беременность.

Для цитирования: Малиевская Р.И., Малиевский О.А., Моругова Т.В. *GCK*-MODY: описание клинического случая. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 92–95. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-12



GCK-MODY: Clinical case report

Malievskaya R.I., Malievskiy O.A., Morugova T.V.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Currently, monogenic forms of diabetes mellitus account for up to 6.5% of all cases of diabetes in children and adolescents. Among the 14 currently identified types of MODY diabetes, the most common are *HNF4a*-, *GCK*-, and *HNF1a*-MODY. Among the latter, *GCK*-MODY has the mildest course, often not requiring drug therapy, with a favorable prognosis in terms of micro- and macrovascular complications. The development of molecular genetics makes it possible to more accurately verify various types of diabetes mellitus, predict the course of the disease, determine treatment tactics, and conduct medical genetic counseling for families. The aim of the article: to present follow-up data from a family with *GCK*-MODY diabetes.

Keywords: children, adults, *GCK*-MODY, pregnancy.

For citation: Malievskaya R.I., Malievskiy O.A., Morugova T.V. *GCK*-MODY: clinical case report. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 92–95. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-12

Введение

С интенсивным развитием в последние годы молекулярной генетики представления о частоте различных типов сахарного диабета (СД) существенно изменились. В структуре СД у детей и подростков моногенные формы, в том числе MODY-диабет, составляют примерно 2,5–6,5% [1, 2]. MODY-диабет (диабет взрослого типа у молодых, англ. MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young) представляет собой группу моногенных нарушений углеводного обмена с аутосомно-доминантным типом наследования, причинами которых могут являться генетические дефекты системы каналов и транспортных белков, ферментов, приводящих к дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Характерные особенности MODY-диабета включают отсутствие специфичных для СД 1 типа антител, признаков инсулинорезистентности, ожирения, сохранную секрецию инсулина с низкой потребностью в экзогенном инсулине, аутосомно-доминантный тип наследования [3]. Однако имеются сообщения о возникновении мутаций *de novo* в ряде генов, вызывающих это заболевание [4]. Несмотря на наличие ряда описанных характерных критериев, «золотым стандартом» в диагностике MODY-диабета остается

молекулярно-генетическое исследование с выявлением мутаций в соответствующих генах [3].

Выделение отдельных типов MODY-диабета позволяет прогнозировать клиническое течение заболевания, назначать патогенетически обоснованную терапию, проводить медико-генетическое консультирование в семьях [3].

В настоящее время описано 14 вариантов MODY-диабета [3]. Среди последних наиболее распространены *HNF4a*-, *GCK*-, *HNF1a*-MODY (MODY 1, 2 и 3 соответственно), составляющие до 99% всех типов заболевания. В данной статье приведено описание течения семейного случая диабета *GCK*-MODY.

Описание клинического случая

Пациент, мальчик 13 лет, впервые обследован в возрасте 10 лет по поводу жажды и прибавки в весе. Из анамнеза известно, что ребенок родился на сроке 40 нед. с длиной тела 53 см (SDS 1,24) и весом 3250 г (SDS - 0,74), что соответствует норме. У мамы во время беременности нарушений углеводного обмена выявлено не было. Уровень глюкозы у ребенка ранее не измерялся.

При осмотре эндокринологом рост соответствовал норме для данного возраста и пола (SDS роста +0,8). Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределение по абдоминальному типу. SDS индекса массы тела (ИМТ) составил +2,1, что соответствовало 1-й степени ожирения. Черного акантоза не было. Уровень глюкозы в плазме венозной крови – 7,5 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – 6,2%. Уровень антител к тирозинфосфатазе (IA-2) – 0,02 МЕ/мл. Данные перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты перорального глюкозотолерантного теста наблюдавшегося пациента (1,75 г/кг)

Время, мин/показатель	0	60	120
Глюкоза, ммоль/л	7,79	11,5	10,93
Инсулин, мкМЕ/мл	7,71	30,96	20,4

Индексы инсулинорезистентности соответствовали норме: НОМА-IR 2,7 (норма <3,0), Саго 1,01 (норма >0,3). Колебания гликемии в течение дня были следующими: 6,1 – 5,4 – 4,8 – 7,0 – 6,0 – 5,8 ммоль/л.

Липидный профиль без отклонений от нормы: холестерин – 4,6 ммоль/л, триглицериды – 0,82 ммоль/л. В общем анализе мочи удельный вес 1029, глюкоза и кетоны не обнаружены. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, печень, почки, поджелудочная железа, почки без патологии.

У родной сестры пациента повышение глюкозы в цельной капиллярной крови до 6,5 ммоль/л натощак впервые отмечено в возрасте 2 лет (согласно данным амбулаторной карты), по поводу которого дальнейшее обследование не производилось. Лишь при выявлении повышенного уровня глюкозы крови у брата девочка была обследована педиатром в возрасте 16 лет. На момент обследования активных жалоб не предъявляла. Девочка родилась на сроке 39 нед. с длиной тела 51 см (SDS 0,91) и весом 3120 г (SDS -0,39). Во время этой беременности у мамы нарушений углеводного обмена выявлено не было. Объективно: SDS роста -0,3, SDS ИМТ + 1,16. При лабораторном исследовании: гликемия натощак – 6,8 ммоль/л, HbA1c – 6,9%. Уровень IA-2 – 0,02 МЕ/мл. Результаты ПГТТ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты перорального глюкозотолерантного теста сестры наблюдавшегося пациента (75 г)

Время, мин/показатель	0	60	120
Глюкоза, ммоль/л	7,6	11,9	13,78
Инсулин, мкМЕ/мл	2,76	14,2	4,7

Индексы инсулинорезистентности: НОМА-IR 0,9 (норма <3,0), Саго 2,75 (норма >0,3).

Колебания гликемии в течение дня: 6,3 – 5,4 – 5,4 – 6,1 – 4,2 – 7,0 ммоль/л.

По результатам исследования липидного обмена отклонений не выявлено: холестерин – 4,26 ммоль/л, триглицериды – 0,79 ммоль/л. В общем анализе мочи удельный вес 1013, глюкоза и кетоны не обнаружены. На УЗИ органов брюшной полости и почек структурных особенностей не выявлено.

Ввиду наличия непрогрессирующей гипергликемии у обоих детей было проведено обследование родителей. У матери глюкоза плазмы крови натощак составила 5,7 ммоль/л, уровень HbA1c – 5,13%, у отца – 7,19 ммоль/л и 6,99% соответственно. ИМТ отца 23,3 кг/м². Отец жалоб не предъявлял. Впервые повышенный уровень глюкозы крови натощак был выявлен у него в молодом возрасте, однако дополнительные обследования по этому поводу не выполнялись. Ожирения в анамнезе не отмечалось. У бабушки детей по отцовской линии диагностирован СД 2 типа. При этом у нее отсутствуют избыточная масса тела/ожирение, клинико-лабораторные признаки инсулинорезистентности (черный акантоз, артериальная гипертензия, повышенный уровень триглицеридов, сниженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, гиперинсулинемия), сахароснижающие препараты она не получает. Генеалогическое дерево семьи представлено на рисунке 1.

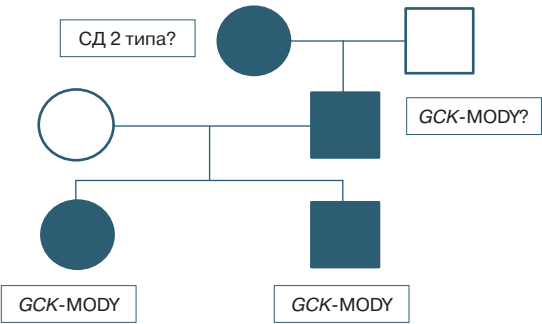


Рисунок 1. Генеалогическое дерево семьи

С учетом наличия гипергликемии у обоих сибсов и их отца без клинической манифестации диабета, отсутствия антител к тирозинфосфатазе был заподозрен MODY-диабет. Проведена молекулярно-генетическая диагностика панели «Сахарный диабет» в ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России. У обоих детей в гене GCK в экзоне 5 выявлен гетерозиготный вариант с.571C>T: p.R191W. Данный вариант описан как патогенный для GCK-MODY 2.

Принимая во внимание наличие избыточного веса, пациентам рекомендовано питание с ограничением быстроусвояемых углеводов, жиров, увеличение интенсивности физических нагрузок. Сахароснижающая терапия не назначалась. Ввиду наличия одной и той же мутации у обоих сибсов отцу детей рекомендовано молекулярно-генетическое исследование данного гена с определением конкретной мутации.

При динамическом обследовании в 2023 г. у отца детей уровень глюкозы плазмы крови натощак –

до 7,3 ммоль/л, при нарушении диеты после еды — до 8,7 ммоль/л, уровень HbA1c — 6,5%, ИМТ 24 кг/м². Клинических симптомов гипергликемии нет, сахароснижающую терапию не получает. Микро-и макрососудистых осложнений диабета не обнаружено. Молекулярно-генетическое исследование гена *GCK* не проведено.

В настоящее время девочке 19 лет. ИМТ 21 кг/м², уровень HbA1c — 6,3%, глюкоза плазмы натощак — до 6,7 ммоль/л, на фоне эмоциональных стрессов повышается до 10 ммоль/л. Сахароснижающая терапия не проводится. Микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета нет.

Мальчику 13 лет. ИМТ 20 кг/м², SDS ИМТ +1,13. Уровень HbA1c — 6,4%, глюкоза плазмы натощак — до 7,2 ммоль/л. Сахароснижающая терапия не проводится. Микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета нет.

Обсуждение

Частота встречаемости *GCK-MODY* среди всех типов *MODY*-диабета в России и за рубежом составляет 50–84,7% [5, 7].

Ген *GCK* расположен на хромосоме 7p13 и экспрессируется в поджелудочной железе, печени, гипоталамусе, α -клетках поджелудочной железы и кодирует фермент глюкокиназу, участвующую в фосфорилировании глюкозы и образовании глюкозо-6-фосфата. Фосфорилирование глюкозы меняется пропорционально изменению ее концентрации в крови. Глюкокиназа не ингибируется произведенным ею глюкозо-6-фосфатом, что обеспечивает ферменту постоянную активность несмотря на интенсивный гликолиз. Таким образом, этот фермент является основным сенсором глюкозы в организме человека и даже небольшие колебания его активности изменяют порог стимулированной глюкозой секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Образовавшийся в результате гликолиза пируват окисляется в цикле трикарбоновых кислот с образованием аденозинтрифосфата (АТФ). Повышение АТФ — основной сигнальный путь высвобождения инсулина, связанного с АТФ-зависимыми калиевыми каналами.

Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации приводят к развитию перманентного неонатального СД, тогда как *GCK-MODY* развивается вследствие инактивирующей гетерозиготной мутации в гене *GCK*. Выявленная у наших пациентов мутация с.571C>T относится к миссенс-мутациям, наиболее часто (84,4%) встречающимся при *GCK-MODY*, а мутации в экзонах 5 и 7 являются наиболее распространенными [8].

При сниженной активности глюкокиназы в β -клетках для реакции фосфорилирования глюкозы и последующей секреции инсулина необходимы более высокие уровни гликемии. В печени отмечаются усиленный гликогенолиз после еды и снижение продукции гликогена, обуславливая повышение гликемии после еды [9].

По сравнению с другими типами *MODY*-диабета *GCK-MODY* имеет самое мягкое течение: он может про-

текать асимптоматически либо с симптомами полиурии, полидипсии, похудения [6]. Поскольку при *GCK-MODY* отмечается уровень гипергликемии, недостаточный для преодоления почечного порога, осмотические симптомы (полиурия, полидипсия) и потеря веса наблюдаются редко. В связи с этим у большинства пациентов диагноз устанавливается случайно. ИМТ чаще нормальный, однако могут иметь место ожирение/избыточная масса тела, инсулинорезистентность. Поэтому рост распространенности ожирения среди населения делает невозможным исключение этого типа диабета только на основании ожирения. Для пациентов с данным типом диабета характерен отягощенный наследственный анамнез по СД [6, 10]. В отличие от СД 1 типа, у людей с *GCK-MODY* в большинстве случаев отсутствуют положительные панкреатические антитела, но у 1% пациентов обнаруживаются положительные аутоантитела (особенно к глутаматдекарбоксилазе). Пороки развития внутренних органов для *GCK-MODY* не типичны. Наблюдается широкий диапазон возраста манифестации клинических симптомов, составляющий от 6 мес. до 16,5 лет [6]. В случае описанной нами семьи родители не были осведомлены о том, что у дочери с возраста 2 лет отмечался повышенный уровень гликемии, поскольку никаких жалоб до момента постановки диагноза в возрасте 16 лет девочка не предъявляла. Вместе с тем ее младшего брата беспокоила жажда. Оба ребенка на момент постановки диагноза имели избыточный вес без инсулинорезистентности. У обоих детей при обследовании выявлены уровни гликемии, соответствующие критериям СД. Нарушения углеводного обмена при *GCK-MODY* могут проявляться мягкой гипергликемией натощак, нарушенной толерантностью к глюкозе, гликемией, соответствующей диабетическим значениям [6].

Несмотря на раннюю манифестацию и длительное течение СД у девочки (в течение 17 лет), у нее не обнаружено развитие микро- и макрососудистых осложнений, что характерно *GCK-MODY* [11]. Похожая картина отмечается и у отца детей. Несмотря на отсутствие молекулярно-генетического исследования, можно предположить наличие у него *GCK-MODY*.

Как правило, ввиду стабильной гликемии пациенты с этим типом диабета не нуждаются в медикаментозной терапии [12]. Однако в редких случаях для достижения нормогликемии может потребоваться назначение пероральных сахароснижающих препаратов или инсулинотерапии [6, 10].

В отличие от СД 2 типа, инактивирующие мутации *GCK* не связаны с ожирением. В то же время наличие *GCK-MODY* не исключает возможности одновременного развития СД 2 типа в более позднем возрасте, который встречается с той же частотой, что и в общей популяции [13]. Поэтому при первичном обследовании пациентам были даны рекомендации по модификации образа жизни для предотвращения дальнейшего набора веса и развития инсулинорезистентности. В динамике у девочки отмечена нормализация ИМТ, а вес мальчи-

Таблица 3. Возможные влияния наследования мутации в гене GCK на развитие плода

GCK-MODY (+) мать, GCK-MODY (-) плод	GCK-MODY (+) мать GCK-MODY (+) плод (мутантный аллель по материнской / отцовской линии / <i>de novo</i>). GCK-MODY(-) мать, GCK-MODY(-) плод	GCK-MODY (-) мать GCK-MODY (+) плод (мутантный аллель по отцовской линии / <i>de novo</i>). GCK-MODY (+) мать с ошибочно диагностированным гестационным сахарным диабетом и получающая лечение инсулином, GCK-MODY (-) плод
Макросомия	Нормосомия	Микросомия

ка перешел из категории «ожирения» в «избыточную массу тела». Пациентам рекомендовано продолжить соблюдение рационального питания с ограничением быстроусваиваемых углеводов и выполнение ежедневных физических нагрузок.

У мамы обе беременности проходили на фоне нормогликемии. Оба ребенка рождены без выраженных отклонений в росте и массе тела. Однако необходимо иметь в виду возможность развития микросомии у плода, так как нормального уровня гликемии у матери недостаточно для стимуляции секреции инсулина у плода [14]. С целью выявления микросомии используется ультразвуковой контроль параметров роста плода.

Также необходимо учитывать особенности ведения беременности у нашей пациентки в будущем (девушке 19 лет), обусловленные наличием у нее GCK-MODY.

В случае отсутствия у плода GCK-MODY существует риск развития макросомии, обусловленный тем, что хроническая гипергликемия матери будет стимулировать секрецию инсулина у плода. Если же плод будет иметь GCK-MODY, то его развитие не нарушится. Возможные влияния наличия GCK-MODY на показатели развития плода отражены в таблице 3 [15].

Заключение

Таким образом, молекулярно-генетическое тестирование необходимо рассматривать как основной инструмент диагностики GCK-MODY среди взрослых и детей, у которых есть вероятность наличия мутации (на основании описанных выше клинических особенностей), что может определить рациональное лечение и тактику наблюдения за пациентами.

Литература/References

1. Johansson BB, Irgens HU, Molnes J et al. Targeted next-generation sequencing reveals MODY in up to 6.5% of antibody-negative diabetes cases listed in the Norwegian childhood diabetes registry. *Diabetologia*. 2017; 60(4): 625–35. doi: 10.1007/s00125-016-4167-1.

2. Shepherd M, Shields B, Hammersley S et al. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39(11): 1879–88. doi: 10.2337/dc16-0645.

3. Greeley SAW, Polak M, Njålstad PR 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.

4. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia*. 2014; 57(3): 480–84. doi: 10.1007/s00125-013-3119-2.

5. Mozzillo E, Salzano G, Barbetti F et al. Survey on etiological diagnosis of diabetes in 1244 Italian diabetic children and adolescents: Impact of access to genetic testing. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 107(3): e15–8. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.003.

6. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И. с соавт. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов. *Сахарный диабет*. 2022; 25(2): 145–154. doi: 10.14341/DM12819.

7. 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; 61(5): 14–25. doi: 10.14341/probi201561514-25.

8. Zhou Y, Wang S, Wu J, Dong J, Liao L. MODY2 in Asia: analysis of GCK mutations and clinical characteristics. *Endocr Connect*. 2020 May;9(5):471–478. doi: 10.1530/EC-20-0074.

9. Li Z, Li K, Sun Y et al. Mutations in GCK may lead to MODY2 by reducing glycogen synthesis. *Adv Biol (Weinh)*. 2022; 6(11): e2200097. doi: 10.1002/adbi.202200097.

10. Овсянникова А.К., Шахтштейн Е.В., Иванюшук Д.Е. с соавт. Течение GCK-MODY диабета у лиц старше 18 лет: данные проспективного наблюдения. *Сахарный диабет*. 2021; 24(2): 133–140. doi: 10.14341/DM12319.

11. 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: 10.1001/jama.2013.283980.

12. Stride A, Shields B, Gill-Carey O, Chakera AJ, Colclough K, Ellard S, et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia*. 2014;57:54–56. doi: 10.1007/s00125-013-3075-x.

13. Fendler W, Malachowska 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): 881–83. doi: 10.1111/dme.12449.

14. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care*. 2015; 38(7): 1383–92. doi: 10.2337/dc14-2769.

15. Hulin J, Skopkova M, Valkovicova T et al. Clinical implications of the glucokinase impaired function – GCK MODY today. *Physiol Res*. 2020; 69(6): 995–1011. doi: 10.33549/physiolres.934487.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
*Малиевская Рамзия Илюсовна – ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-9841-0611; e-mail: ramsiya1987@mail.ru
Малиевский Олег Артурович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-2599-0867; e-mail: malievsky@list.ru
Моругова Татьяна Вячеславовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-7405-486X; e-mail: tmorugova@yandex.ru
*Автор, ответственный за контакт с редакцией: ramsiya1987@mail.ru

Рукопись получена 16.03.2024. Рецензия получена 24.04.2024. Принята к публикации 24.06.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.
*Ramzia I. Malievskaya – assistant at the Department of Endocrinology, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-9841-0611; e-mail: ramsiya1987@mail.ru
Oleg A. Malievsky – MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0003-2599-0867; e-mail: malievsky@list.ru
Tatyana V. Morugova – MD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bashkir State Medical University. ORCID: 0000-0001-7405-486X; e-mail: tmorugova@yandex.ru
*Corresponding author: ramsiya1987@mail.ru

Received: 16.03.2024. Revision Received: 24.04.2024. Accepted: 24.06.2024.