

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИАБЕТА MODY 2 В СИБИРИ

Алла Константиновна ОВСЯННИКОВА

ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

С целью определения генетических особенностей диабета MODY 2 в Сибири был проведен осмотр 78 человек с сахарным диабетом (СД; 33 пациента – с СД 1 типа, 33 – с СД 2 типа, 12 – с неverified типом СД) с дебютом заболевания до 25 лет и отягощенной наследственностью по диабету. У 22 пациентов (2 – с выставленным ранее диагнозом СД 1 типа, 8 – с СД 2 типа, 12 – с неverified типом СД), имеющих нехарактерные для диагностированного типа диабета признаки, произведен забор крови для молекулярно-генетической диагностики диабета MODY 2. У 5 пациентов найдены мутации гена глюкокиназы и подтвержден диагноз диабет MODY 2.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабет MODY, молодые пациенты, мутации, семейный анамнез.

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире увеличивается в эпидемических масштабах, также растет количество молодых пациентов с данной нозологией [2, 5]. Очень важно своевременно определить правильный тип СД, поскольку наряду с классическими 1-м и 2-м типами сахарного диабета (соответственно СД 1, СД 2) существуют более редкие наследственные формы, отличающиеся от них клиническим течением и прогнозом. Истинная распространенность «сахарного диабета не 1 типа» в детском и подростковом возрасте неизвестна, предполагается, что она может достигать 10 %. Не всегда удается безошибочно выявить тип СД на основании клинических признаков, в этих случаях следует рассмотреть возможность использования гормональных, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования. Определение таких типов диабета, как MODY, возможно лишь с помощью молекулярно-генетической диагностики [6].

MODY – редкая моногенно наследуемая форма СД, включающая в себя более 10 подтипов, среди которых в российской популяции преобладают подтипы MODY 2 и 3 [1, 4]. Диагностирование диабета MODY имеет большое значение как для пациентов (отсутствует абсолютная потребность в экзогенном инсулине, нормогликемия в большинстве случаев достигается соблюдением диеты), так и для их родственников (высокая вероятность носительства мутаций у некоторых родственников, что требует более тщательного сбора семейного анамнеза и определения пока-

зателей углеводного обмена). До 80 % случаев диабета MODY не определяется или диагностируется как СД 1, СД 2, поэтому пациентам с некорректно диагностируемым типом СД часто назначается неадекватная терапия, особенно инсулинотерапия [11].

Цель данной работы – определить генетические особенности диабета MODY 2 в Сибири.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для отбора пациентов использованы электронные истории болезней Городского регистра по сахарному диабету города Новосибирска, в котором было 1242 электронные истории болезней пациентов с СД с дебютом заболевания в возрасте моложе 25 лет (с СД 1 – 1172 (94 %), с СД 2 – 70 (6 %) чел.). У 187 пациентов (15 %) из данной выборки заболевание было диагностировано в возрасте до 25 лет, присутствовала отягощенная наследственность по диабету. У 37 больных (20 %) выставлен диагноз СД 2 типа, у 150 (80 %) – СД 1 типа. Из них в ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН было приглашено и обследовано 78 пациентов: 33 – с диагностированным ранее СД 1, 32 – с СД 2 и 12 – с неverified типом СД. Лиц мужского пола было 36 (46 %), женского – 42 (54 %) ($p = 0,335$). Выполнены сбор жалоб, анамнеза, объективное обследование. Кровь для биохимического, гормонального анализов и анализа на наличие антител к β -клеткам забирала из локтевой вены вакутейнером в положении

сия после 12-часового голодания. Содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c) измеряли на анализаторе Nycocard READER II (Axis-Shield, Великобритания) методом боратного аффинного анализа. Для молекулярно-генетического исследования в пробирку с 4 % раствором цитрата натрия забирали 5 мл венозной крови и проводили выделение ДНК, полимеразную цепную реакцию, прямое автоматическое секвенирование 12 экзонов гена глюкокиназы для верификации подтипа MODY 2, который превалирует в российской популяции среди других подтипов MODY.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данной исследовательской работе диабет MODY 2 был подтвержден с помощью молекулярно-генетического исследования у 5 из 22 пациентов (23 %) (11 % пациентов с «диабетом не 1 типа»), трое из которых были направлены в ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН для подтверждения диагноза, один является родственником пробанда с подтвержденным MODY 2, у одного пациента ранее был выставлен диагноз СД 2. Диагностировано 4 различных миссенс-мутаций. Определены мутации в 7 экзоне: мутация TGG > TGA в нуклеотидной позиции 257 (257G > A), приводящая к замене аминокислоты триптофана на стоп-кодон (Trp257stop); мутация GGC > TGC в нуклеотидной позиции 258 (258G > T), приводящая к замене аминокислоты глицина на цистеин (Gly258Cys). Также были обнаружены мутации в 4 экзоне: 2 идентичные мутации (у пробанда и родственника 1 линии родства) CTG > GTG в нуклеотидной позиции 146 (146C > G), приводящие к замене аминокислоты лейцина на валин (Leu146Val), и в 1 экзоне мутация CCT > CTT, приводящая к замене аминокислоты пролина на лейцин, ранее не описанная. Таким образом, у пациентов с MODY 2 верифицированы миссенс-мутации в 7, 4 и 1 экзонах гена глюкокиназы.

Возраст пациентов на момент диагностирования диабета MODY 2 варьировал от 6 мес. до 25 лет. Данный подтип СД выявлен у четырех мужчин и одной женщины. У троих из пяти пациентов с MODY 2 отсутствовали клинические проявления нарушений углеводного обмена на момент диагностирования заболевания, что характерно для данной формы диабета. У всех пациентов с MODY 2 наблюдалась гипергликемия натощак, а через 2 ч после еды – небольшой прирост содержания глюкозы в крови. У одного пациента при диагностировании заболевания определялись полидипсия и полиурия, у одного

пациента – неспецифические симптомы (отсутствие прибавки в весе, сниженный аппетит). В терапии из пяти пациентов с диагностированным диабетом MODY 2 один человек до подтверждения диагноза использовал инсулинотерапию, один – пероральные сахароснижающие препараты и три – рациональное питание и физические упражнения. Избыточная масса тела и ожирение не были выявлены ни у одного пациента. У всех пациентов с диагностированным MODY 2 диабетом были достигнуты целевые значения содержания в крови HbA1c, уровень С-пептида был ниже референсных значений.

Клинический случай. Пациент Д., мужчина 2002 года рождения, был направлен на консультацию в ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН с подозрением на диабет MODY. Также были направлены родители пробанда, у которых диагностированы нарушения углеводного обмена.

Родился от первой беременности, роды самопроизвольные в 39–40 недель, масса при рождении 2650 г, рост 49 см. Беременность протекала без особенностей. В 5 лет 8 мес. (июль 2008 г.) появились жажда, кожный зуд, уровень глюкозы натощак составлял 6,7 ммоль/л (капиллярная кровь), через 2 ч после еды – 8,9 ммоль/л, через 1 ч при проведении орального теста толерантности к глюкозе – 11,0 ммоль/л. Пациенту Д. верифицировано нарушение толерантности к углеводам, в 2009 г. диагностирован СД тип MODY, требующий уточнения. Выявлены диабетические осложнения: периферическая полинейропатия нижних конечностей, сенсомоторная форма, диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии, ретинопатия, непролиферативная стадия.

Лабораторные показатели в 2008 г.: антитела к глутаматдекарбоксилазе, к инсулину, к β-клеткам отрицательны, уровень HbA1c 5,9 %, тиреотропного гормона 1,5 мкМЕ/мл, свободного тироксина 15,6 мкМЕ/мл, антител к тиреоидной пероксидазе менее 10. Содержание HbA1c в 2009 г. 6,0 %, в 2010 г. 5,7 %, С-пептида в 2010 г. 0,562 нг/мл (ниже низконормальных значений). Пациент соблюдал диету с ограничением легкоусвояемых углеводов, при гипергликемии принимал препараты сульфонилмочевины; выявлены коморбидные состояния: первичный гипотиреоз, аллергия на цветение растений (аллергический ринит, слезотечение).

Наследственность: у матери пробанда в возрасте 24 лет (2009 г.) диагностировано нарушение толерантности к углеводам, у отца – в возрасте 25 лет (2009 г.) при обследовании обнаружена гипергликемия натощак (6,0 ммоль/л), у бабушки по линии отца – нарушение толерантности к угле-

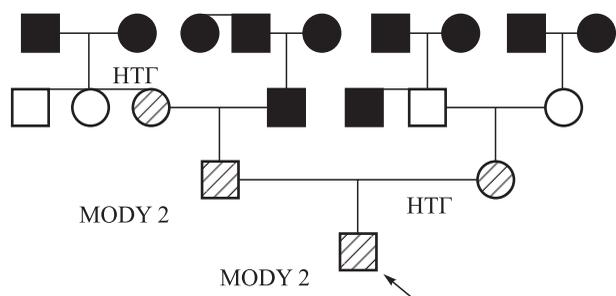


Рис. Родословная семьи пациента Д. ▨ – пробанд, ○ – здоровые родственники пробанда женского пола, □ – здоровые родственники пробанда мужского пола, ▨ – лица с нарушением углеводного обмена мужского пола, ▨ – лица с нарушением углеводного обмена женского пола, ● – умершие родственники пробанда женского пола, ■ – умершие родственники пробанда мужского пола, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

водам (см. рисунок). Родители пациента Д. терапию не получают, жалоб не предъявляют. В возрасте 8 лет пациент Д. был на приеме в ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН. На момент осмотра жалоб не предъявлял. Объективный статус без особенностей.

Лабораторные показатели, полученные при обследовании в ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН: содержание С-пептид ниже низконормальных значений (0,60 нг/мл), глюкозы – 7,00 ммоль/л, HbA1c 6,5 %, антитела к β-клеткам отрицательны, концентрация тиреотропного гормона – 3,17 мкМЕ/мл, общего холестерина – 4,13 ммоль/л, триглицеридов – 0,67 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности – 1,56 ммоль/л, низкой – 1,96 ммоль/л, креатинина – 66,00 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 46,86 мл/мин.

Пациенту Д. проведено прямое автоматическое секвенирование 12 экзонов гена глюкокиназы. Обнаружена миссенс-мутация CTG > GTG в экзоне 4 в нуклеотидной позиции 146 (146C > G), приводящая к замене аминокислоты лейцина на валин (Leu146Val). Данная мутация характерна для MODY 2 подтипа. Также молекулярно-генетическое исследование проведено родителям пробанда. У матери пробанда изменений в гене глюкокиназы не выявлено. У отца обнаружена миссенс-мутация Leu146Val, идентичная мутации пробанда. Таким образом, в семье пациента Д. MODY 2 диабет диагностирован в двух поколениях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследовательские работы о распространенности отягощенного семейного анамнеза по СД у пациентов с СД молодого возраста весьма немно-

гочисленны. На сегодняшний день генетические аспекты наследования при СД остаются до конца не выясненными. MODY 2 выявлен у пяти пациентов в четырех семьях. У больного, у которого заболевание диагностировано в возрасте 6 месяцев, обнаружена мутация в 7 экзоне Gly258Cys. Данная миссенс-мутация была описана ранее у пациентов в итальянской популяции [7]. Также в 7 экзоне выявлена миссенс-мутация Trp257Term, которая была упомянута ранее (database HGMD-PUBLIC, Dec. 2012). У пробанда, а также у его отца обнаружены идентичные мутации в 4 экзоне Leu146Val. В данном месте ранее были описаны мутации, но с заменами других аминокислот [8, 9]. Также диагностирована ранее не описанная мутация в 1 экзоне Pro60Leu.

По данным зарубежных ученых, гипергликемия натощак, которая характерна для пациентов с MODY 2, присутствует у них с рождения [10]. В отечественных публикациях самый ранний возраст пациента на момент диагностирования MODY 2 составлял 1 год [1], в нашем исследовании – 6 мес., поэтому даже пациентов такого возраста с мягкой гипергликемией, отсутствием потребности в инсулине и достаточно хорошей компенсацией углеводного обмена следует направлять на проведение молекулярно-генетического исследования для определения дальнейшей тактики ведения.

Врачу не всегда удается безошибочно определить тип СД на основании клинических признаков. В этих случаях следует рассмотреть возможность использования гормональных, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования. Выявление таких типов диабета, как MODY, возможно лишь с помощью молекулярно-генетической диагностики.

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных пациентов с «сахарным диабетом не 1-го типа» MODY 2 был выявлен у 11 %.

2. У пациентов с клиническими проявлениями диабета MODY 2 обнаружена одна новая миссенс-мутация (60C > T) и три известные мутации в гене глюкокиназы (257G > A, 258G > T, 146C > G). Выявленные мутации локализируются в 7, 4 и 1 экзонах гена глюкокиназы.

3. Для пациентов с MODY 2 выявлено преимущественное отсутствие характерных клинических симптомов нарушений углеводного обмена (полидипсия, полиурия), невысокие показатели С-пептида в сыворотке крови и отсутствие избыточной массы тела и ожирения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Ремизов О.В. и др. Генетика сахарного диабета у детей и подростков: пособие для врачей. М., 2003. 74 с.
2. Кураева Т.Л., Дубинина И.А. Клиника и дифференциальная диагностика сахарного диабета 2 типа в детском возрасте // Сахарный диабет. 2009. (3). 16–21.
3. Орлов А.И. Прикладная статистика. М.: Экзамен, 2004. 656 с.
4. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А. и др. Молекулярная генетика и клинические особенности моногенных форм сахарного диабета // Вестн. РАМН. 2012. (1). 81–86.
5. Суплотова Л.А., Бельчикова Л.Н., Рожнова Н.А. Эпидемиологические аспекты сахарного диабета 2 типа с манифестацией заболевания в молодом возрасте // Сахарный диабет. 2012. (1). 11–13.
6. Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В. и др. Роль MODY диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста // Сиб. мед. журн. 2011. 26. (4, вып. 2). 45–50.
7. Mantovani V., Salardi S., Cerreta V. et al. Identification of eight novel glucokinase mutations in Italian children with maturity-onset diabetes of the young // Hum. Mutat. 2003. 22. (4). 338.
8. Osbak K.K., Colclough K., Saint-Martin C. 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). 1512–1526.
9. Sagen J.V., Odili S., Bjorkhaug L. et al. From clinicogenetic studies of maturity-onset diabetes of the young to unraveling complex mechanisms of glucokinase regulation // Diabetes. 2006. 55. (6). 1713–1722.
10. Prisco F., Lafusco D., Franzese A. et al. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of «neonatal diabetes»? // Diabetologia. 2000. 43. (10). 1331–1332.
11. Shields B.M., Hicks S., Shepherd M.H. et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? // Diabetologia. 2010. 53. (12). 2504–2508.

THE GENETIC CHARACTERISTICS OF MODY 2 DIABETES IN SIBERIA

Alla Konstantinovna OVSYANNIKOVA

*Institute of Internal and Preventive Medicine of SB RAMS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The aim of this study was to determine the genetic characteristics of MODY 2 diabetes in Siberia. 78 patients with diabetes (33 patients – with 1 type, 33 – with 2 types, 12 – with not verified type of diabetes) with the debut of the disease before 25 years of age and family history of diabetes have been examined. 22 patients (2 with previously diagnosed diabetes of type 1 and 8 – type 2, 12 – not verified type of diabetes) with uncharacteristic symptoms of diabetes were performed on the molecular genetic testing of MODY 2 diabetes. 4 mutations of the glucokinase gene have been found and MODY 2 diabetes has been confirmed.

Key words: diabetes, MODY diabetes, young patients, mutations, family history.

Ovsyannikova A.K. – postgraduate student, e-mail: aknikolaeva@bk.ru