

Трудности дифференциальной диагностики MODY3 при ожирении

© Е.А. Сечко^{1*}, Е.А. Андрианова¹, О.Н. Иванова¹, Т.А. Кураева^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия; ² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

MODY3 — один из наиболее часто встречающихся подтипов MODY. Ожирение у пациентов с MODY3 модифицирует течение заболевания, усложняет диагностику на клиническом этапе.

У пробанда в 12 лет диагностирован сахарный диабет 2-го типа (СД2), назначен метформин. Наследственность по СД отягощена в трех поколениях: у матери, тети и деда по материнской линии инсулинзависимый СД с 23, 22 и 40 лет соответственно. Обследован в 14 лет. Отмечалось ожирение (SDS IMT 2,3). Уровень инсулина и С-пептида составлял 4,4 мкЕД/мл и 1,5 нг/мл соответственно, HbA_{1c} — 7,3%. При нагрузке гликемия достигала диабетических значений; гиперинсулинемии, инсулинорезистентности не выявлено. Специфические панкреатические антитела отсутствовали. Метформин отменен, назначен сульфонилмочевинный (СМ) препарат с положительным эффектом. В гене *HNF1A* была выявлена гетерозиготная мутация p.P291fs. Таким образом, верифицирован MODY3.

Наличие у пациента сопутствующего ожирения значительно усложняет дифференциально-диагностический поиск и только при тщательном всестороннем анализе клинико-лабораторных характеристик и наследственного анамнеза возможно заподозрить диагноз MODY3 (требующий последующей молекулярно-генетической верификации) и назначить патогенетическую терапию.

Ключевые слова: MODY3, моногенный сахарный диабет, ожирение, клинический случай.

Problems of the differential diagnosis of MODY3 in obesity

© Elena A. Sechko^{1*}, Ekaterina A. Andrianova¹, Olga N. Ivanova¹, Tamara L. Kuraeva^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

MODY3 is one of the most common subtypes of MODY. Obesity in MODY3 patients modifies the disease course and complicates diagnostics at the clinical stage.

A proband was diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) at the age of 12 years; metformin therapy was used. A family history of DM involves three generations: the mother, aunt, and maternal grandfather have suffered from insulin-dependent DM since the age of 23, 22, and 40 years, respectively. The patient was examined at the age of 14 years. Obesity was present (SDS BMI 2.3). The insulin and C-peptide levels were 4.4 μU/mL and 1.5 ng/mL, respectively. The HbA_{1c} level was 7.3%. Under glucose load, glycemia reached diabetic values; hyperinsulinemia and insulin resistance were not detected. Specific pancreatic antibodies were absent. Metformin was discontinued, and a sulfonylurea (SU) drug was prescribed, which had a positive effect. The heterozygous mutation p.P291fs was identified in the *HNF1A* gene. Therefore, MODY3 was verified.

The presence of concomitant obesity in the patient significantly complicates the differential diagnosis, and only a careful comprehensive analysis of clinical and laboratory parameters and a family history makes it possible to suspect the diagnosis of MODY3 (requiring subsequent molecular genetic verification) and prescribe pathogenetic therapy.

Keywords: MODY3; monogenic diabetes mellitus; obesity; case report.

MODY (акроним названия *maturity-onset diabetes of the young* — диабет взрослого типа у молодых лиц) — редкая форма сахарного диабета (СД) с ауто-сомно-доминантным типом наследования, развитие которой связано с мутациями различных генов. Известно 13 подтипов MODY.

MODY3 является одним из наиболее часто встречающихся подтипов; по данным разных исследований [1—3], его доля среди всех форм MODY составляет 31—62%. В России по частоте встречаемости среди детей эта форма занимает 2-е место после MODY2 [4]. Развитие MODY3 обусловлено инактивирующими гетерозиготными мутациями в гене ядерного фактора гепатоцитов 1A (*HNF1A*) [5].

Основные клинические характеристики MODY3: начало СД в молодом возрасте (до 25 лет), отсутствие инсулиновой зависимости через 3 года после дебюта заболевания, кетоацидоза, удовлетворительный контроль гликемии при небольшой дозе инсулина, определяемый уровень С-пептида, высокая концентрация СД в семье (в двух и более поколениях), отсут-

ствие специфических панкреатических аутоантител (АТ), характерных для СД1, глюкозурия при гликемии <10 ммоль/л, выраженная чувствительность к препаратам сульфонилмочевины (СМ), отсутствие выраженного ожирения и инсулинорезистентности (ИР) [6].

Однако с нарастанием частоты ожирения в популяции следует ожидать не только роста заболеваемости СД2, но и большей частоты сочетания ожирения с различными формами СД. Более того, наличие ожирения у пациента с MODY3 модифицирует течение заболевания, усложняет диагностику на клиническом этапе, приводя к тому, что пациенты с MODY3 наблюдаются с диагнозом СД2 и получают патогенетически не обоснованную и неэффективную терапию.

Описание случая

Мальчик 14 лет, поступил в детское отделение НИИ детской эндокринологии с жалобами на повышение гликемии до 15 ммоль/л, избыточную массу тела.

Ребенок от первой беременности, протекавшей физиологически, первых самостоятельных срочных родов. При рождении масса тела составила 4400 г (SDS 1,8), длина тела — 57 см (SDS 3,4). Раннее психомоторное развитие без особенностей.

Анамнез заболевания. Ребенок с 8 лет наблюдался у эндокринолога в связи с ожирением (ИМТ 23,8 кг/м, SDS ИМТ +3,1). При проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) определялась незначительная гипергликемия натощак (5,9 ммоль/л) и нормогликемия на 120-й минуте (4,2 ммоль/л).

В 12 лет выявлен диабетический уровень HbA_{1c} (7,3%). Клинических симптомов СД не было. При обследовании натощак уровни С-пептида и инсулина находились в пределах нормальных значений — 521 пмоль/л (норма 264—1390 пмоль/л) и 7,9 мкЕД/мл (2,3—26,4 мкЕД/мл) соответственно. ICA — отрицательные. В моче глюкозурия +++++. Учитывая ожирение (ИМТ 28,4 кг/м², SDS ИМТ +2,7) и отсутствие АТ, был диагностирован СД2, назначен метформин в дозе 1700 мг/сут. Через 1 год после начала терапии метформином уровень HbA_{1c} оставался повышенным (7,3%). В моче периодически отмечалась глюкозурия.

В ФБГУ ЭНЦ обследован в возрасте 14 лет, через 2 года после диагностики СД2.

В семейном анамнезе обращала на себя внимание высокая концентрация СД. У матери, 36 лет, в возрасте 23 лет диагностирован СД1 без ожирения, в настоящее время получает инсулин в дозе 1 ЕД/кг/сут. СД у матери был диагностирован после первой беременности, данные о состоянии углеводного обмена во время первой беременности отсутствуют. Данные о клиническом течении СД и осложнениях у ребенка отсутствуют (пациент при госпитализации был в сопровождении бабушки). У тети по материнской линии 30 лет инсулинзависимый СД без ожирения с 22 лет. У деда по материнской линии инсулинзависимый СД с 40 лет, высокая ампутаций обеих конечностей, умер в 61 год. У прадеда — СД. Родословная семьи представлена на **рис. 1**.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

Данные физикального осмотра. Рост 186 см (SDS 2,8), масса тела 95 кг, ИМТ 27 кг/м² (SDS 2,3). *Acantosis nigricans* отсутствует. АД 120/80 мм рт.ст.

Данные лабораторного обследования. Небольшая гипергликемия натощак — 5,8 ммоль/л. Уровень инсулина и С-пептида в пределах низких нормальных значений. Уровень HbA_{1c} — 7,3%. При пробе с углеводистым завтраком на 5 хлебных единиц (на фоне отмены метформина в течение 3 дней) (**см. таблицу**) уровень гликемии достигал 15,3 ммоль/л, максимальный уровень инсулина составил 19,8 мкЕД/мл, С-пептида — 4,5 нг/мл. Инсулинорезистентности не выявлено: индекс НОМА 1,1 (норма <3,2).

Показатели липидного профиля в пределах референсных значений: холестерин общий — 4,45 ммоль/л (норма 3,3—5,2), холестерин ЛПВП — 1,04 ммоль/л (0,9—2,6), холестерин ЛПНП — 2,95 ммоль/л (1,1—3,0), триглицериды — 1 ммоль/л (0,1—1,7). Аглюкозурия. АТ к глютаматдекарбоксилазе (GAD) — 0,4 ЕД/л (0—1), АТ к инсулину (IAA) — 2,03 ЕД/л (0—10), АТ к тирозинфосфатазе (IA2) <8 ЕД/л (0—10), АТ к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) — 0,62 ЕД/л (0—1). При HLA-типировании выявлен один предрасполагающий и один нейтральный гаплотипы.

Терапия метформином была отменена без ухудшения показателей гликемии (**рис. 2**).

Учитывая отягощенную наследственность по СД, а также отсутствие клинических и лабораторных признаков ИР и метаболического синдрома, невысокие базальный и стимулированный уровни инсулина, отсутствие эффекта от терапии метформином, диагноз СД2 вызывал сомнения. Был заподозрен MODY. Клиническое течение СД соответствовало в первую очередь MODY3 — диабетический тип сахарной кривой, высокий уровень HbA_{1c} , эпизоды глюкозурии в анамнезе, инсулинзависимый СД у родственников 1-й и 2-й степени родства. Пробно был назначен препарат СМ глимепирид в дозе 1 мг/сут с положительным эффектом (**см. рис. 2**).

На фоне терапии глимепиридом через 3 мес отмечалось снижение уровня HbA_{1c} до 6,0%, гипогликемий не отмечалось.

При молекулярном исследовании гена *HNF1A* была выявлена гетерозиготная мутация p.P291fs. Таким образом, диагноз MODY3 был подтвержден.

В дальнейшем молекулярно-генетическое исследование проведено полусибсам по матери 1 года и 6 лет, у которых нарушения углеводного обмена отсутствовали. У обоих была выявлена аналогичная мутация в гене *HNF1A*. Таким образом, у них был диагностирован MODY3 на доклинической стадии. У матери была выявлена та же мутация. Вопрос о переводе матери на препараты СМ отложен в связи с наличием грудного ребенка. Биологический материал для проведения молекулярно-генетического исследования тети по материнской линии был недоступен.

Обсуждение

Данный клинический случай показывает, что верификация нозологической формы СД имеет решающее значение в выборе правильной терапевтической тактики. Более того, диагностика моногенной формы СД позволяет прогнозировать течение СД, а также верифицировать диагноз на доклинической стадии у родственников в семье. MODY3 характеризуется прогрессирующим снижением секреторного ответа инсулина на повышение гликемии. Специфичным признаком MODY3 является глюко-

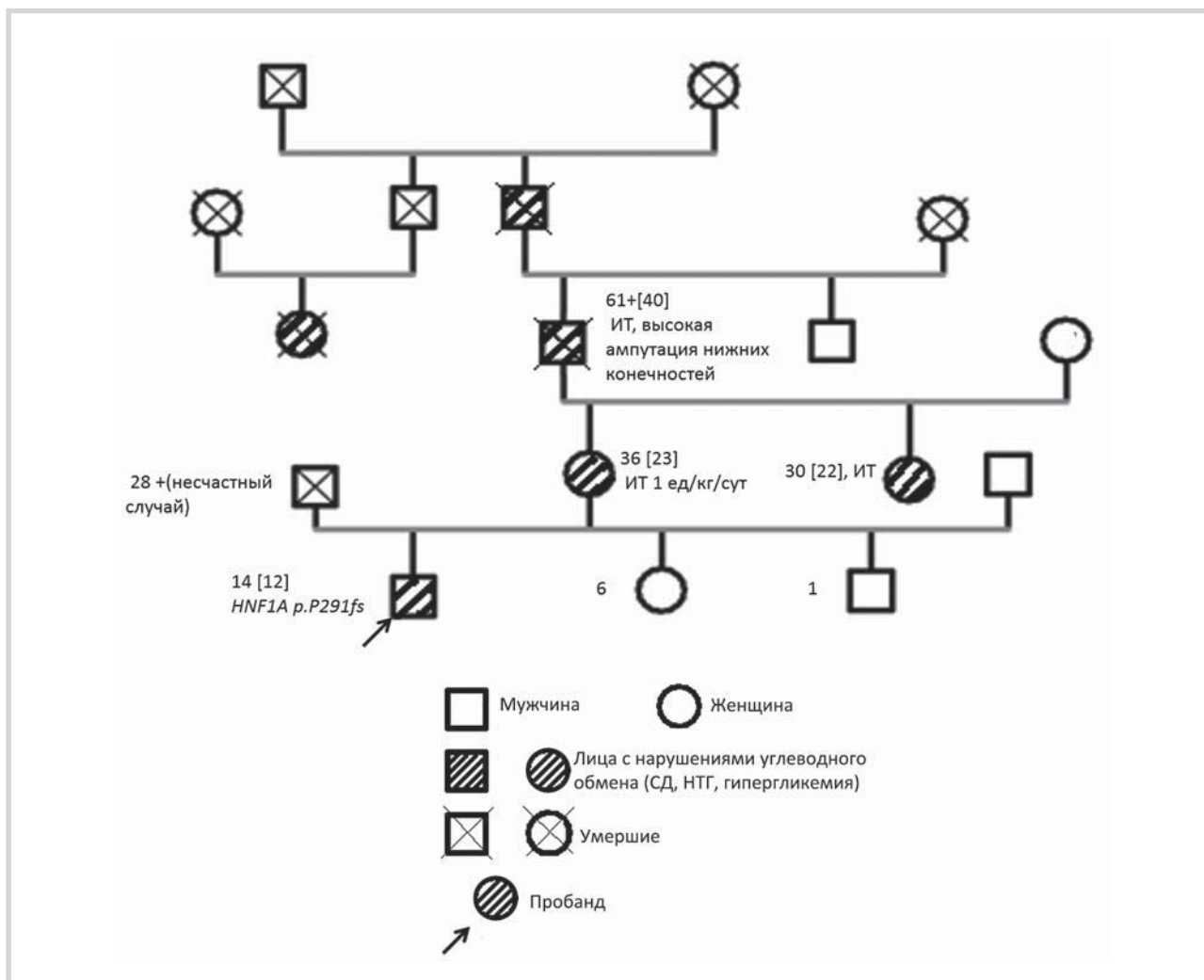


Рис. 1. Родословная семьи пробанда.

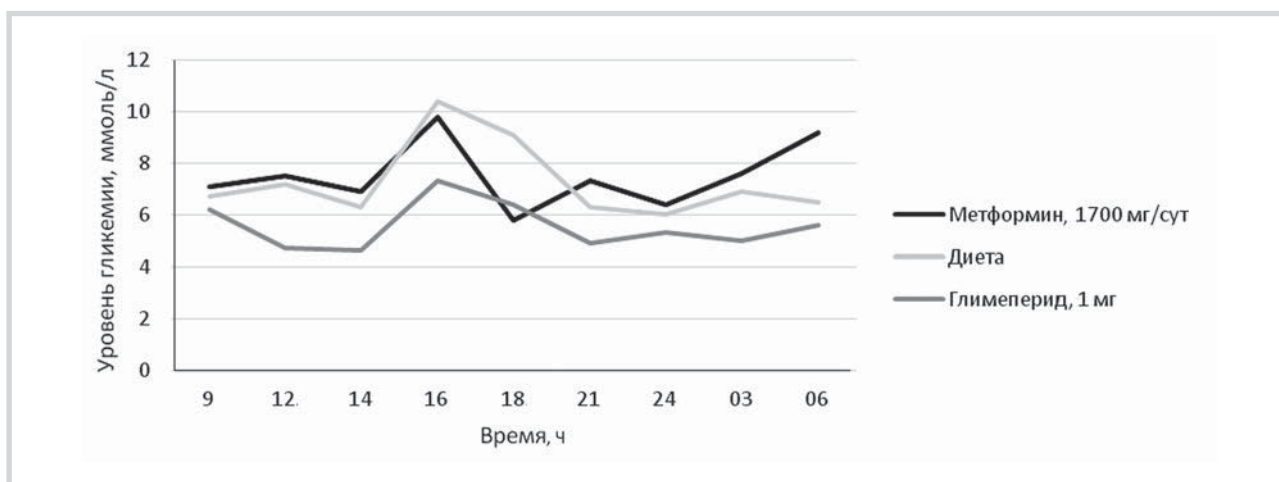


Рис. 2. Показатели гликемии на различных схемах терапии.

зурия при компенсации углеводного обмена и выраженная чувствительность к препаратам СМ: гипогликемии возникают при назначении даже невысоких доз препарата.

Абсолютным критерием диагностики MODY3 является наличие мутации в гене *HNF1A*, поэтому важно своевременно направить пациента на молекулярно-генетическое исследование. Ген *HNF1A*

Уровни гликемии, инсулина, С-пептида в ходе пробы с нагрузкой углеводистым завтраком на 5 ХЕ

Показатель	0 мин	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин
Глюкоза, ммоль/л	5,8	9	14,7	15,8	15,3
Инсулин, мкЕД/мл	4,4	12,3	9,9	19,6	19,8
С-пептид, нг/мл	1,5	2,3	3	4	4,5

совместно с *HNF4A* и *HNF6* формирует сеть транскрипционных факторов, которая регулирует развитие и метаболические функции гепатоцитов и островковых клеток поджелудочной железы [7].

Диагностика данного заболевания затруднена полиморфизмом клинических проявлений. По данным зарубежных исследований [1, 3], 80–94% случаев MODY не диагностируются или наблюдаются как СД1 или СД2. На домолекулярно-генетическом этапе важно заподозрить данную форму MODY, что возможно при тщательном анализе дифференциально-диагностических клинических критериев MODY3, к которым в настоящее время относят отягощенную наследственность по СД, отсутствие панкреатических АТ, специфичных для СД1, сохранную секрецию С-пептида, отсутствие ожирения. Все вышеперечисленные критерии не являются абсолютными, и каждый случай требует индивидуального подхода [4].

В описанном случае у мальчика нарушения углеводного обмена первоначально были ошибочно интерпретированы как СД2, что было обусловлено наличием ожирения. Наличие СД у матери, находящийся на инсулинотерапии, позволяло также предполагать СД1. Отсутствие АТ, выявление HLA-генотипа среднего риска СД1, отсутствие потребности в инсулине при 2-летней длительности заболевания, хотя и не исключали СД1, но уменьшали его вероятность. У ребенка отсутствовала ИР и отмечались достаточно низкий уровень базального и стимулированного инсулина (максимально — 19,8 мкЕД/мл). При СД2 ИР определяется в 68,1–81,3% случаев, а стимулированный уровень инсулина при длительности заболевания 3 года достигает 80,7 мкЕД/мл [8]. В связи с этим, а также из-за отсутствия положительного эффекта от терапии метформином, диагноз СД2 вызывал сомнение. Обращал на себя внимание аутосомно-доминантный характер наследования СД в семье (всего 6 человек с СД по одной линии), поэтому был заподозрен MODY. Клинические особенности СД, а именно периодическая глюкозурия, диабетический тип сахарной кривой, прогрессирование нарушений углеводного обмена больше соответствовали MODY3. При молекулярно-генетическом исследовании данный диагноз был подтвержден.

MODY3 является прогрессирующей формой СД. В раннем детском возрасте нарушения углеводного обмена у носителей мутации в гене *HNF1A* отсутствуют, поэтому при обследовании пробанда в возрасте 8 лет и его полусибсов в возрасте 1 год и 6 лет

нарушений углеводного обмена выявлено не было. С возрастом гликемия возрастает, и хотя натошак она может длительное время оставаться нормальной, содержание HbA_{1c} и гликемия при нагрузке будут повышенными уже на начальной стадии заболевания [9–11]. В дальнейшем гликемия при нагрузке достигает диабетических значений [4, 10]. Характерной особенностью данного подтипа MODY является глюкозурия даже при компенсации углеводного обмена, что обусловлено снижением экспрессии натрийзависимого переносчика глюкозы SGLT2 [12]. Для MODY3 характерны макро- и микрососудистые осложнения. У пациентов с MODY3 при обследовании в среднем возрасте 46,3±17,4 года и средней длительности СД 17±12,8 года пролиферативная ретинопатия встречается в 13%, микроальбуминурия — в 19%, нейропатия — в 29%, сердечно-сосудистые заболевания — в 16% случаев [13]. Достаточно высокая частота диабетических осложнений диктует необходимость тщательной компенсации углеводного обмена.

Верификация MODY3 крайне важна, так как позволяет назначить эффективную патогенетически обоснованную терапию. В дебюте СД при MODY3 возможна компенсация углеводного обмена при соблюдении диеты, однако в пожилом возрасте может даже потребоваться инсулин [14–16]. Наилучшим сахароснижающим эффектом при MODY3 обладают препараты СМ; при их назначении уровень HbA_{1c} снижается на 1,5%. Перевод на препараты СМ возможен при любой длительности заболевания [15–18]. У нашего пациента удалось достичь компенсации углеводного обмена при назначении небольшой дозы глимепирида. Уровень HbA_{1c} снизился на 1,3%. Вопрос о переводе на СМ матери пробанда отложен в связи с наличием у нее грудного ребенка.

Заключение

В настоящее время особое внимание уделяется персонализированной медицине и индивидуальному подходу к каждому пациенту. Данный клинический случай отчетливо демонстрирует, что наличие у пациента сопутствующего ожирения значительно усложняет дифференциально-диагностический поиск и только при тщательном всестороннем анализе клинико-лабораторных характеристик и наследственного анамнеза возможно заподозрить диагноз MODY3 и после молекулярно-генетической верификации назначить патогенетическую терапию.

Дополнительная информация

Согласие пациента. Пациент дал письменное согласие на публикацию данных, полученных в ходе обследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-2508. doi: 10.1007/s00125-010-1799-4
- Schober E, Rami B, Grabert M, et al. Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabetic Medicine*. 2009;26(5):466-473. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02720.x
- Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):4055-4062. doi: 10.1210/jc.2013-1279
- 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. — № 5. — С. 14-25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zilberman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2016;61(5):14-25. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl2015615
- Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996;384(6608):455-458. doi: 10.1038/384455a0
- Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia*. 2008;51(4):546-553. doi: 10.1007/s00125-008-0942-y
- Shih DQ, Screenan S, Munoz KN, et al. Loss of HNF-1 Function in Mice Leads to Abnormal Expression of Genes Involved in Pancreatic Islet Development and Metabolism. *Diabetes*. 2001;50(11):2472-2480. doi: 10.2337/diabetes.50.11.2472
- Еремина И.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И. и др. Клинический полиморфизм сахарного диабета 2-го типа в детском возрасте — первое исследование в России. // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — № 6. — С. 10-16. [Eremina IA, Kuraeva TL, Zilberman LI, et al. Clinical polymorphism of type 2 diabetes in children — the first study in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(6):10-16. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl2015616-16
- Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia*. 2002;45(3):427-435. doi: 10.1007/s00125-001-0770-9
- Pearson E R, Velho G, Clark P, et al. Beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1 α and glucokinase mutations. *Diabetes*. 2001;50(Suppl 1):S101-S107. doi: 10.2337/diabetes.50.2007.s101
- Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest*. 1997;99(4):582-591. doi: 10.1172/JCI119199
- Pontoglio M, Prié D, Cheret C, et al. HNF1 α controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep*. 2000;1(4):359-365. doi: 10.1093/embo-reports/kvd071
- Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia*. 1998;41(4):467-473. doi: 10.1007/s001250050931
- Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24(1):44-53. doi: 10.2337/diabetes.24.1.44
- Shepherd M, Pearson ER, Houghton J, et al. No Deterioration in Glycemic Control in HNF-1. Maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3191-3192. doi: 10.2337/diacare.26.11.3191-a
- Shepherd M, Shields B, Ellard S, et al. A genetic diagnosis of HNF1 α diabetes alters treatment and improves glycaemic control in the majority of insulin-treated patients. *Diabetic Medicine*. 2009;26(4):437-441. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02690.x
- Pearson E R, Starkey BJ, Powell RJ, et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet*. 2003;362(9392):1275-1281. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14571-0
- Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343(oct19 3):d6044-d6044. doi: 10.1136/bmj.d6044

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Сечко Елена Александровна — к.м.н. [Elena A. Sechko, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм.Ульянова 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow 117036, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru
 Андрианова Екатерина Андреевна — к.м.н. [Ekaterina A. Andrianova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6611-8170>; eLibrary SPIN: 7496-4580; e-mail: katandr13@list.ru
 Иванова Ольга Николаевна — к.б.н. [Olga N. Ivanova, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8366-2004>; SPIN: 1174-3367; e-mail: ion10@bk.ru
 Кураева Тамара Леонидовна — д.м.н., проф. [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4950-3920>; eLibrary SPIN: 8206-0406; e-mail: diabetkuraeva@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 17.03.17. Одобрена к публикации: 11.07.17.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сечко Е.А., Андрианова Е.А., Иванова О.Н., Кураева Т.Л. Трудности дифференциальной диагностики MODY3 при ожирении. // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 2. — С. 116-120. doi: 10.14341/probl8616

TO CITE THIS ARTICLE:

Sechko EA, Andrianova EA, Ivanova ON, Kuraeva TL. Problems of the differential diagnosis of MODY3 in obesity. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(2):116-120. doi: 10.14341/probl8616