

## МУТАЦИИ В ГЕНАХ ЯДЕРНЫХ ФАКТОРОВ ГЕПАТОЦИТОВ КАК РЕДКАЯ ПРИЧИНА ДИАБЕТА У БЕРЕМЕННЫХ



© Н.А. Зубкова<sup>1\*</sup>, Ф.Ф. Бурумкулова<sup>2</sup>, В.А. Петрухин<sup>2</sup>, М.А. Плеханова<sup>2</sup>, А.Е. Панов<sup>2</sup>, Е.В. Васильев<sup>1</sup>, В.М. Петров<sup>1</sup>, Н.А. Макрецкая<sup>1</sup>, А.Н. Тюльпаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

<sup>2</sup>Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, Москва

Типы MODY1 и MODY3 сахарного диабета являются редкой причиной нарушений углеводного обмена, в том числе выявленных во время беременности. Подтверждение моногенной природы гипергликемии у будущей матери важно для уменьшения риска перинатальных осложнений. Кроме того, тактика послеродового наблюдения пациентов и их детей напрямую зависит от генотипа, что способствует улучшению гликемического контроля и качества жизни. Целью нашего исследования было оценить вклад мутаций в генах ядерных факторов гепатоцитов в структуру диабета беременных. Описать клинические особенности *HNF4A/MODY1* и *HNF1A/MODY3* у беременных. В исследование включены 230 пациентов в возрасте от 20 до 43 лет с диабетом беременных. Для молекулярно-генетического исследования использована технология NGS. Применялась авторская панель «Сахарный диабет», включающая 28 генов (13 генов-кандидатов MODY и другие гены, ассоциированные с сахарным диабетом). Гетерозиготные мутации в генах ядерных факторов гепатоцитов *HNF4A* и *HNF1A* выявлены в 3% случаев (7/230). Мутации p.I271T в гене *HNF4A* и p.L148F, p.Y265C, p.G288W в гене *HNF1A* описаны впервые. Впервые в России представлена клиническая характеристика случаев диабета у беременных, обусловленных мутациями в генах *HNF4A* и *HNF1A*.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** диабет беременных; ядерный фактор гепатоцитов 4-альфа; ядерный фактор гепатоцитов 1-альфа; диабетическая фетопатия

## MUTATIONS IN TRANSCRIPTION FACTOR AS RARE CAUSES OF DIABETES IN PREGNANCY

© Natalia A. Zubkova<sup>1\*</sup>, Fatima F. Burumkulova<sup>2</sup>, Valiy A. Petrukhin<sup>2</sup>, Margarita A. Plechanova<sup>2</sup>, Anton E. Panov<sup>2</sup>, Evgeny V. Vasilyev<sup>1</sup>, Vasily M. Petrov<sup>1</sup>, Nina A. Makretskaya<sup>1</sup>, Anatoly N. Tiulpakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

MODY1 and MODY3 represent rare causes of diabetes in pregnancy. Establishing a molecular diagnosis of MODY1 or MODY3 during pregnancy may be important for minimizing risk of perinatal complications and for improving glycemic control after pregnancy. The objective of the study was to evaluate the contribution of mutations in *HNF4A* and *HNF1A* genes in development of diabetes in pregnancy and to describe clinical characteristics of diabetes in pregnancy associated with these mutations. 230 pregnant women (20-43 years) with different type of glucose intolerance complicated during their current pregnancy were included in the study. A custom NGS panel targeting 28 diabetes causative genes was used for sequencing. Heterozygous mutations in *HNF4A* and *HNF1A* genes were detected in 3% of cases. Mutations p.I271T in *HNF4A* gene and p.L148F, p.Y265C, p.G288W in *HNF1A* gene were novel. This study includes a description of patients with pregnancy diabetes due to mutations in hepatocyte nuclear factors.

**KEYWORDS:** diabetes in pregnancy; hepatocyte nuclear factor 4-alpha; hepatocyte nuclear factor 1-alpha; diabetic fetopathy

Диабет беременных представляет собой сложную медико-социальную проблему в связи с его широкой распространенностью и ассоциированными с ним акушерскими и перинатальными осложнениями. Свой вклад в структуру диабета беременных вносят и моногенные формы, представляющие собой гетерогенную группу доминантно-наследуемых форм диабета, обусловленных дефектами одного из генов, регулирующих развитие и/или функцию  $\beta$ -клеток, а также заболевания, в основе которых лежит нарушение чувствительности к инсулину [1].

К дефектам функции  $\beta$ -клетки относятся, прежде всего, подтипы диабета MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young, диабет зрелого типа у молодых), ассоциированного с мутациями как минимум 13 генов (*HNF1A*, *HNF4A*, *GCK*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11*) [2].

Особого внимания заслуживает тот факт, что MODY-диабет может быть впервые выявлен именно во время беременности. Генетический дефект матери и плода напрямую определяет тактику ведения пациентов с моногенно опосредованным диабетом беременных.



Так, при дефиците глюкокиназы (*GCK/MODY2*) риск макросомии и фетопатии опосредует не материнская гипергликемия, а генотип плода [3]. В случае же подтверждения у будущей матери *HNF4A/MODY1* или *HNF1A/MODY3* инициация инсулинотерапии должна быть максимально ранней, с целью предотвращения макросомии плода и гипогликемических состояний, представляющих угрозу для жизни ребенка. При этом клинически дифференцировать тип сахарного диабета (СД), дебютирующий во время беременности, крайне сложно, в связи с чем данные подтипы *MODY* могут быть ошибочно классифицированы как СД 1 типа (СД1), что повлияет на тактику послеродового наблюдения пациентки.

Применение метода высокоэффективного параллельного секвенирования (NGS) позволяет проводить одномоментный диагностический поиск среди десятков генов-кандидатов, ответственных за развитие различных нарушений обмена глюкозы, и выявлять различные подтипы *MODY*, дебютирующие во время беременности. В диагностике *MODY* у пациенток с диабетом беременных аналогичный метод использован в 2017 г. [4]. Параллельно было исследовано 13 генов-кандидатов *MODY*, при этом мутации в ядерных факторах гепатоцитов (*HNF1A*) были выявлены в 2% случаев (1/50) [4]. В мировой литературе представлены единичные сведения о распространенности мутаций в генах *HNF4A* и *HNF1A* как причине гипергликемии беременных. Так, Zurawek и соавт. [5] не выявили мутаций в гене *HNF1A* у 119 пациенток с гестационным сахарным диабетом (ГСД). В исследовании Weng [6] в 1% случаев (n=66) выявлены мутации в гене *HNF1A*, а в работе Gjesing A. и соавт. мутации в генах *HNF4A* и *HNF1A* обнаружены в 3,7% случаев (13/354) [7]. До настоящего времени в отечественной литературе не описано течение диабета беременных, обусловленного мутациями в генах ядерных факторов гепатоцитов, в связи с чем мы приводим описание 7 клинических случаев неиммунного сахарного диабета типов *MODY1* и *MODY3*.

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

В нашем исследовании в 3% (7/230) случаев гипергликемия беременных была обусловлена гетерозиготными мутациями в генах факторов транскрипции *HNF4A* и *HNF1A*. В результате молекулярно-генетического исследования методом NGS было выявлено две миссенс-мутации в гене *HNF4A* и 6 мутаций в гене *HNF1A* (табл. 1). Нуклеотидные варианты p.L148F, p.Y265C, p.G288W (*HNF1A*) и p.I271T (*HNF4A*) описаны нами впервые.

Средний возраст пациенток составил 33,5 [31,3;35,7] года. Пять пациенток имели отягощенный по диабету семейный анамнез. У двух пациенток (№2 и №7) нарушения углеводного обмена отмечались до беременности. В случае №2 гипергликемия (гликемия натощак 9,1 ммоль/л) носила бессимптомный характер и была выявлена при рутинном обследовании. Несмотря на отрицательный титр аутоантител (GADA, ICA, IA) установлен диагноз СД1, назначен инсулин короткого действия, который пациентка получала нерегулярно. У пациентки №7 с отягощенной в трех поколениях наследственностью СД1 диагностирован в 26 лет (гликемия 10 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) 7,0%, глюкозурия). Отмечались низкая потребность в инсулине, погрешности в режиме введения и дозирования препарата. При подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) впервые исследован титр аутоантител, маркеров СД1 – отрицательный. У пациентки №6 предыдущие беременности протекали на фоне ГСД (беременность №1 – диета; беременность №2 – инсулинотерапия). Остальные четыре пациентки ранее у эндокринолога не наблюдались.

Медиана индекса массы тела (ИМТ) на момент наступления беременности составила 22,4 кг/м<sup>2</sup> [20,7;25,5]. Одна пациентка имела ожирение (ИМТ 36 кг/м<sup>2</sup>), две – избыток массы тела. Медиана гликемии у пациенток с впервые выявленными во время беременности

**Таблица 1.** Спектр нуклеотидных изменений, выявленных в генах ядерных факторов гепатоцитов

Пациент	Ген	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена	Экзон	Патогенность [8]	ExAC [9]	HGMD
№1	<i>HNF4A</i>	c.812T>C	p.I271T	7	Неопределенная патогенность	NA	NA
№2	<i>HNF4A</i>	c.869G>A	p.R290H	8	Патогенная	NA	CM064050
№3	<i>HNF1A</i>	c.442C>T	p.L148F	2	Неопределенная патогенность	NA	NA
№4	<i>HNF1A</i>	c.586A>G	p.T196A	3	Неопределенная патогенность	0.000330	CM082803
№5	<i>HNF1A</i>	c.779C>T	p.T260M	4	Патогенная	NA	CM971457
№6	<i>HNF1A</i>	c.599G>A	p.R200Q	3	Возможно патогенная	NA	CM981898
№7	<i>HNF1A</i>	c.794G>A	p.Y265C	4	Возможно патогенная	NA	NA
		c.862G>A	p.G288W	4	Возможно патогенная	NA	NA

Примечания: Референсная последовательность ([www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide)): *HNF4A* NM\_175914.3; *HNF1A* NM\_000545.5. Обозначение мутаций проведено в соответствии с рекомендациями den Dunnen и Antonarakis [10].

нарушениями углеводного обмена (НУО) составила 6,4 ммоль/л [6,3;9,6], средний срок гестации на момент диагностики нарушений – 9,5 нед [6;10]. В одном из случаев диагноз «манифестный сахарный диабет» был поставлен при скрининге на 24-й неделе (пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ)), 75 г глюкозы: 4,9–10,4–11,4 ммоль/л. Медиана уровня HbA<sub>1c</sub> обследуемых составила 6,0% [5,48;6,63].

Все пациентки во время беременности находились на базис-болюсном режиме инсулинотерапии, медиана срока инициации инсулинотерапии – 21,5 нед [8;26,8], среднесуточная потребность в инсулине в III триместре – 0,35 Ед/кг [0,3;0,48].

В одном случае имели место преждевременные роды на 33-й неделе путем кесарева сечения.

Рост новорожденных детей колебался от 46 до 51 см (SDS роста от – 1,1 до +1,6), вес – от 2300 г до 3500 г (SDS веса от – 1,7 до +1,3). Признаки диабетической фетопатии плода (ДФП) отмечались у 3 новорожденных. Кроме того, у двух новорожденных (от матерей №5 и №7) ранний неонатальный период осложнился тяжелой гипогликемией в течение 3 сут (гликемия 1,9–2,0 ммоль/л).

После родов всем женщинам инсулинотерапия была отменена. В ходе ПГТТ, проведенного в послеродовом периоде, у пациенток №1 и №3 выявлен диабетический

**Таблица 2.** Клиническая характеристика пациенток с диабетом беременных, обусловленным мутациями в генах ядерных факторов гепатоцитов.

Пациенты	№1	№2	№3	№4
Наследственность (1 линия)	отец	отец	нет	нет
НУО в анамнезе: тип/длительность/терапия	–	СД1/6,4/инс.	–	–
ГСД предыдущих беременностей (Б)/терапия	нет	нет	нет	нет
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29	20,6	26	36
Возраст, лет	32	36	27	36
Текущая беременность, n	3	3	1	4
Срок гестации на момент установки диагноза, нед	24	3	10	9
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	–	9,6	6,4	5,5
ОГТТ: 0–60–120 мин, ммоль/л	4,9–10,4–11,4	–	–	–
Тип нарушений	манифестный	манифестный	ГСД	ГСД
HbA <sub>1c</sub> % (max)	5,3	6,8	6,0	5,2
Терапия/неделя	инсулин/26	инсулин/3	инсулин/27	инсулин/17
Срок родов, нед	37	39	38	38
Тип родоразрешения	кесарево сечение	самопроизвольные	самопроизвольные	Кесарево сечение
Послеродовый статус	ПГТТ: 7,1–16,8	гликемия натощак 7,8 ммоль/л	ПГТТ: 4,97–11,45	гликемия натощак 8,1 ммоль/л
Рост ребенка при рождении (±SD), см	48 (–0,3)	50 (+1,0)	48 (–0,4)	51 (+1,2)
Вес ребенка при рождении (±SD), г	2300 (–1,7)	3440 (+1,3)	2820 (–0,7)	3600 (+1,1)
Неонатальный статус	ФПН	церебральная ишемия, МФН	СЗРП, ФПН	ДФП
Генотип ребенка	<i>HNF4A</i> : p.I271T	<i>HNF4A</i> : p.R290H	<i>HNF1A</i> : p.L148F	не обследован
Терапия после родов	гликлазид	инсулин	диета	гликлазид

тип сахарной кривой: в первом случае (№1) назначена патогенетическая терапия препаратами сульфонилмочевины (СМ), во втором компенсация углеводного обмена достигнута на фоне соблюдения диеты. Обследуемая №2 отказалась от перевода на препараты СМ и проведения теста с нагрузкой глюкозой. На фоне инсулинотерапии углеводный обмен был компенсирован. В 4 случаях показатели гликемии после родов соответствовали диабетическому диапазону, пациенты компенсированы на фоне приема СМ.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые роль мутаций в генах *HNF4A* и *HNF1A* в развитии MODY1 и MODY3 была доказана Yamagata и соавт. в 1996 г. [11, 12]. К настоящему моменту описано 137 мутаций в гене *HNF4A* и 487 мутаций в гене *HNF1A* (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>).

Ген *HNF4A* (*TCF14*; hepatocyte nuclear factor 4 alpha) локализован на длинном плече хромосомы 20 в положении 13.12 (20q13.12), состоит из 13 экзонов [11]. *HNF4A* играет ключевую роль в развитии и дифференцировке, а также дальнейшем поддержании функционирования  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (ПЖ), регуляции

**Таблица 2 (продолжение).** Клиническая характеристика пациенток с диабетом беременных, обусловленным мутациями в генах ядерных факторов гепатоцитов.

Пациенты	№5	№6	№7
Наследственность (1 линия)	мать	отец	мать
НУО в анамнезе: тип/длительность/терапия	–	–	СД1/4/инс.
ГСД предыдущих беременностей (Б)/терапия	нет	Б1/диета, Б2/инс.	нет
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,2	21	19
Возраст, лет	31	35	31
Текущая беременность	2	3	2
Срок гестации на момент установки диагноза, нед	10	5	1
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	9,7	6,3	10,8
ОГТТ: 0–60–120 мин, ммоль/л	–	–	–
Тип нарушений	манифестный	ГСД	манифестный
HbA <sub>1c</sub> % (max)	7,2	6,1	5,5
Терапия/неделя	инсулин/31	инсулин/5	инсулин/1
Срок родов, нед	33	39	38
Тип родоразрешения	кесарево сечение	самопроизвольные	самопроизвольные
Послеродовый статус	гликемия натощак 7,3 ммоль/л	постприандиальная гликемия до 16 ммоль/л	постприандиальная гликемия до 11 ммоль/л
Рост ребенка при рождении ( $\pm$ SD), см	46 (+1,6)	51 (+1,1)	46 (–1,1)
Вес ребенка при рождении ( $\pm$ SD), г	2560 (+0,8)	3500 (+1,1)	2780 (–1,7)
Неонатальный статус	ДФП, неонатальная гипогликемия	здоров	ДФП, неонатальная гипогликемия
Генотип ребенка	<i>HNF1A</i> : р.Т260М	здоров	не обследован
Терапия после родов	Гликлазид	Гликлазид	Гликлазид

Примечания: НУО – нарушение углеводного обмена; ГСД – гестационный сахарный диабет; Б – беременность; ОГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; ИМТ – индекс массы тела; ФПН – фетоплацентарная недостаточность; ДФП – диабетическая фетопатия плода; МФН – морфофункциональная незрелость; СЗРП – симметричная задержка развития плода; СД1 – сахарный диабет 1 типа.

развития и дифференцировки гепатоцитов, накоплении гликогена в печени, а также генерации печеночного эпителия [11].

В нашем исследовании нуклеотидные изменения в гене *HNF4A* выявлены в 2 случаях. Функциональная значимость мутации p.R290H (*HNF4A*) была доказана прежде [13]. Ранее не описанный вариант p.I271T в гене *HNF4A* расценен как вариант с неопределенной патогенностью. Однако наличие аналогичных нарушений углеводного обмена у отца пациентки, эффективность терапии препаратами СМ свидетельствуют о функциональной значимости данного нуклеотидного изменения.

Ген *HNF1A* (*TCF1*; hepatocyte nuclear factor 1 alpha) картирован на длинном плече хромосомы 12, состоит из 10 экзонов и экспрессируется во многих органах – ПЖ, печени, почках, кишечнике [14]. В ПЖ белок *HNF1A* участвует в эмбриональном развитии островков, а в зрелых  $\beta$ -клетках регулирует экспрессию множества генов, участвующих в метаболизме и транспорте глюкозы (переносчик глюкозы GLUT2), регулирует экспрессию гена *INS* [15]. Ген *HNF1A* состоит из трех функциональных областей: N-терминального домена димеризации (остатки 1–32), ДНК-связывающего домена (остатки 98–280) и C-концевого домена трансактивации (остатки 281–628). Мутации в гене *HNF1A* наиболее часто локализованы в ДНК-связывающем домене, реже – в трансактивационном домене и промоторе [16].

В обследуемой когорте пациентов нуклеотидные изменения в гене *HNF1A* идентифицированы у 5 беременных с диабетом. Нуклеотидный вариант p.L148F, расположенный в ДНК-связывающем домене гена *HNF1A*, ранее не описан. Однако в этом же кодоне найдена миссенс-мутация p.L148I. Клинически значим и тот факт, что у пациентки №3 диабетический тип сахарной кривой сохранился в послеродовом периоде.

Вариант p.T196A локализован в экзоне 3 и описан Galán и соавт. как редкий полиморфизм [17]. Однако этот вариант не был определен у 54 здоровых пациентов контрольной группы и описан у пациентов с диабетом в двух независимых исследованиях. Кроме того, в этом же кодоне ранее была описана делеция со сдвигом рамки считывания [18].

Мутация p.R200Q в экзоне 3 ДНК-связывающего домена в гене *HNF1A* была описана в трех независимых исследованиях [19–21]. В нашей работе данная мутация выявлена у пациентки №6 с отягощенным в трех поколениях анамнезом, манифестным сахарным диабетом (СД) двух предыдущих и ГСД текущей беременности, сохраняющимися углеводными нарушениями в послеродовом периоде, что позволило расценить данный нуклеотидный вариант как патогенный.

У пациентки №5 выявлена ранее описанная и функционально значимая мутация p.T260M, локализованная в 4 экзоне ДНК-связывающего домена гена *HNF1A*. СД у матери и дяди по линии матери нашей пациентки классифицирован как 2 тип, несмотря на ранний возраст дебюта (до 40 лет) и нормальную массу тела. Манифестный диабет у беременной с данной мутацией выявлен при раннем скрининге текущей беременности (10-я неделя), гипергликемия в диабетическом диапазоне сохранялась и в послеродовом периоде.

У пациентки №7 с высокой концентрацией диабета в семье выявлены 2 гетерозиготные ранее не описанные мутации в гене *HNF1A*, унаследованные ею от матери (СД после 40 лет, HbA<sub>1c</sub> 8%, инсулинотерапия). Варианты p.Y265C и p.G288W локализованы в ДНК-связывающем домене, ранее не описаны и расценены нами как вероятно патогенные.

В 2001 г. Fajans и соавт. [22] впервые показали, что патоморфологические особенности MODY, обусловленные мутациями в генах *HNF1A* и *HNF4A*, очень похожи, так как *HNF4A* регулирует экспрессию *HNF1A*. В этой связи клинические проявления *HNF4A/MODY1* или *HNF1A/MODY3* схожи и характеризуются прогрессирующим снижением инсулиновой секреции с манифестацией в молодом возрасте.

Патогномичным симптомом в случае MODY3 является почечная глюкозурия, обусловленная нарушением экспрессии *HNF1A* в клетках почечных канальцев, приводящая к дефекту натрий-зависимого переносчика глюкозы SGLT2, транскрипцию которого он контролирует [23]. Следует отметить, что глюкозурия на фоне нормогликемии в нашей когорте отмечалась у двух пациенток: №6 – до беременности; №7 – во время 2-й и 3-й беременностей.

При диабете беременных, обусловленном *HNF1A/MODY3*, развитие диабетической фетопатии детерминирует материнская гипергликемия, а не генотип плода. В случае же *HNF4A/MODY1* значительную макросомию плода и развитие транзиторной или длительной диазоксидазависимой неонатальной гипогликемии опосредует именно его генотип. Материнская гипергликемия в подобной ситуации оказывает потенцирующий эффект: дети с мутациями в гене *HNF4A*, рожденные от матерей с диабетом беременных *HNF4A/MODY1*, имеют больший вес при рождении, чем дети, унаследовавшие мутацию от отца [24]. В нашей группе пациентов диабетическая фетопатия новорожденных у матерей с мутациями в гене *HNF1A* была обусловлена низкой комплаентностью пациенток, не позволившей достичь целевых значений гликемии во время текущей беременности. Оба ребенка от матерей с мутациями в гене *HNF4A* унаследовали аналогичные материнским мутации, однако макросомию и неонатальную гипогликемию у них отмечено не было. На протяжении всей беременности показатели гликемии данных пациенток находились в целевом диапазоне. У детей с аналогичными материнским мутациями гликемия до настоящего времени была в пределах нормы, что соответствует патогенезу заболевания. Требуется дальнейшее динамическое наблюдение с оценкой углеводного обмена в период полового развития.

Оптимальной терапевтической тактикой *HNF4A/MODY1* и *HNF1A/MODY3* вне беременности признано использование низких доз препаратов СМ. Согласно зарубежным данным, возможно пролонгирование терапии препаратами СМ в I триместре с последующим переводом на инсулинотерапию во II триместре у беременных с *HNF4A/HNF1A-MODY* [25]. Однако в нашей стране использование препаратов СМ у беременных не разрешено, в связи с чем при наступлении беременности показан перевод на инсулинотерапию. После родоразрешения прием препаратов СМ может быть возобновлен даже в период грудного вскармливания (табл. 3). Стоит

**Таблица 3.** Особенности клинического течения и тактика ведения диабета *HNF4A-MODY* и *HNF1A-MODY* у беременных

Ген	<i>HNF4A/MODY1</i>	<i>HNF1A/MODY3</i>
Особенности клинического течения	Гипергликемия, макросомия и гипогликемия в неонатальном периоде	Прирост гликемии на 12 мин ОГТТ $\geq 5,0$ ммоль/л. Низкий почечный порог для глюкозы (глюкозурия при гликемии до 8,0 ммоль/л)
Лечение вне беременности	Низкие дозы СМ	Низкие дозы СМ
Влияние фетального генотипа на беременность	1. <i>HNF4A</i> плод: риск макросомии, неонатальной гиперинсулинемической гипогликемии 2. Плод без мутации: нормальный вес при рождении, нет гипогликемий	Не влияет
Терапия во время беременности	Перед зачатием отменить СМ и инициировать инсулинотерапию	1. Перед зачатием отменить СМ и инициировать инсулинотерапию 2. При макросомии родоразрешение на 35–38 неделе
Мониторинг во время	УЗИ мониторинг как при СД1, СД2.	УЗИ мониторинг каждые 2 недели, начиная с 28 недели
Послеродовое наблюдение	Возобновление СМ, включая период ГВ	1. Мониторинг новорожденных как минимум первые 48 ч (гипогликемия) 2. Возобновление СМ после родоразрешения, включая период ГВ

Примечания: СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; УЗИ – ультразвуковое исследование; ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба; СМ – сульфонилмочевина; ГВ – грудное вскармливание.

отметить, что у пациентов с *HNF4A/HNF1A-MODY* потребность в инсулине меньше, а целевые значения достигаются легче по сравнению с СД1. Однако при нарушении диеты значения гликемии могут достигать диабетических цифр без развития кетоацидоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование метода NGS позволило впервые в России выявить случаи диабета беременных, обусловленные мутациями в генах ядерных факторов гепатоцитов. Своевременная диагностика и генетическое подтверждение диагноза позволяют выбрать оптимальную тактику лечения во время беременности и в послеродовом периоде.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Финансирование исследования.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10408).

**Согласие пациентов.** Пациентки добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Сахарный диабет».

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

**Участие авторов:** Н.А. Зубкова, Н.А. Макрецкая, А.Н. Тюльпаков – концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; Ф.Ф. Бурмукулова, М.А. Плеханова, А.Е. Панов – сбор материала, анализ полученных данных; Е.В. Васильев, В.М. Петров, А.Н. Тюльпаков, Н.А. Макрецкая – проведение молекулярно-генетического исследования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Kleinberger JW, Maloney KA, Pollin TI. The Genetic Architecture of Diabetes in Pregnancy: Implications for Clinical Practice. *Am J Perinatol.* 2016;33(13):1319-1326. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592078>
- Kleinberger JW, Pollin TI. Undiagnosed MODY: Time for Action. *Curr Diab Rep.* 2015;15(12):110. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0681-7>
- Velho G, Hattersley AT, Froguel P. Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity. *Diabetologia.* 2000;43(8):1060-1063. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051490>
- Doddabelavangala Mruthyunjaya M, Chapla A, Hesarghatta Shyamasunder A, et al. Comprehensive Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Gene Screening in Pregnant Women with Diabetes in India. *PLoS One.* 2017;12(1):e0168656. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168656>
- Zurawek M, Wender-Ozegowska E, Januszkiewicz-Lewandowska D, et al. GCK and HNF1alpha mutations and polymorphisms in Polish women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(1):157-158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.08.001>
- Weng J, Ekelund M, Lehto M, et al. Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2002;25(1):68-71. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.1.68>
- Gjesing AP, Rui G, Lauenborg J, et al. High Prevalence of Diabetes-Predisposing Variants in MODY Genes Among Danish Women With Gestational Diabetes Mellitus. *J Endocr Soc.* 2017;1(6):681-690. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2017-00040>
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-424. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>

9. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616):285-291. doi: <https://doi.org/10.1038/nature19057>
10. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564-569. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22981>
11. Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*. 1996;384(6608):458-460. doi: <https://doi.org/10.1038/384458a0>
12. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996;384(6608):455-458. doi: <https://doi.org/10.1038/384455a0>
13. Ellard S, Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1A) and 4 alpha (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat*. 2006;27(9):854-869. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.20357>
14. Shih DQ, Stoffel M. Dissecting the transcriptional network of pancreatic islets during development and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(25):14189-14191. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.251558998>
15. Odom DT, Zizlsperger N, Gordon DB, et al. Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science*. 2004;303(5662):1378-1381. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1089769>
16. Ellard S. Hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF-1?) mutations in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat*. 2000;16(5):377-385. doi: [https://doi.org/10.1002/1098-1004\(200011\)16:5<377::aid-humu1>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1098-1004(200011)16:5<377::aid-humu1>3.0.co;2-2)
17. Galan M, Garcia-Herrero CM, Azriel S, et al. Differential effects of HNF-1alpha mutations associated with familial young-onset diabetes on target gene regulation. *Mol Med*. 2011;17(3-4):256-265. doi: <https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00097>
18. Bjorkhaug L, Sagen JV, Thorsby P, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene mutations and diabetes in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):920-931. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020945>
19. Tonooka N, Tomura H, Takahashi Y, et al. High frequency of mutations in the HNF-1alpha gene in non-obese patients with diabetes of youth in Japanese and identification of a case of digenic inheritance. *Diabetologia*. 2002;45(12):1709-1712. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0978-3>
20. Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med*. 1998;15(1):15-24. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9136\(199801\)15:1<15::aid-dia562>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(199801)15:1<15::aid-dia562>3.0.co;2-m)
21. Toaima D, Nake A, Wendenburg J, et al. Identification of novel GCK and HNF1A/TCF1 mutations and polymorphisms in German families with maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Hum Mutat*. 2005;25(5):503-504. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.9334>
22. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*. 2001;345(13):971-980. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra002168>
23. Stride A, Ellard S, Clark P, et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1751-1756. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1751>
24. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med*. 2007;4(4):e118. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040118>
25. Shepherd M, Brook AJ, Chakera AJ, Hattersley AT. Management of sulfonylurea-treated monogenic diabetes in pregnancy: implications of placental glibenclamide transfer. *Diabet Med*. 2017;34(10):1332-1339. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13388>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**\*Зубкова Наталья Анатольевна**, к.м.н., с.н.с. [Natalia A. Zubkova, MD, PhD, senior research associate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-6282>; eLibrary SPIN: 5064-9992; e-mail: [zunata2006@yandex.ru](mailto:zunata2006@yandex.ru)

**Тюльпаков Анатолий Николаевич**, д.м.н. [Anatoliy N. Tyulpakov, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8500-4841>; eLibrary SPIN: 8396-1798; e-mail: [ant@endocrincentr.ru](mailto:ant@endocrincentr.ru)

**Бурумкулова Фатима Фархадовна**, д.м.н., в.н.с. [Fatima F. Burumkulova, MD, PhD, leading research associate];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9943-0964>; eLibrary SPIN: 6592-7736; e-mail: [fatima-burumkulova@yandex.ru](mailto:fatima-burumkulova@yandex.ru)

**Петрухин Василий Алексеевич**, д.м.н., профессор [Vasily A. Petrukhin, MD, PhD];

ORCID: <http://orcid.org/orcid.org/0000-0003-0460-3047>; eLibrary SPIN: 9236-6783; e-mail: [petruhin271058@mail.ru](mailto:petruhin271058@mail.ru)

**Плеханова Маргарита Александровна**, врач-эндокринолог [Margarita A. Plechanova, MD];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5322-1021>; eLibrary SPIN: 8860-9060; e-mail: [margarita\\_kr@list.ru](mailto:margarita_kr@list.ru)

**Панов Антон Евгеньевич**, н.с. [Anton E. Panov, MD, research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1299-7456>; eLibrary SPIN: 9328-7938; e-mail: [drpanov82@gmail.com](mailto:drpanov82@gmail.com)

**Васильев Евгений Витальевич**, к.б.н., с.н.с. [Evgeny V. Vasilyev, PhD in Biology, senior research associate];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1107-362X>; eLibrary SPIN: 5767-1569; e-mail: [vas-evg@yandex.ru](mailto:vas-evg@yandex.ru)

**Петров Василий Михайлович**, к.х.н., с.н.с. [Vasily M. Petrov, PhD in Chemistry, senior research associate];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0520-9132>; eLibrary SPIN: 4358-2147; e-mail: [petrov.vasily@gmail.com](mailto:petrov.vasily@gmail.com)

**Макрецкая Нина Алексеевна**, н.с. [Nina A. Makretskaya, MD, research associate];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0412-7140>; eLibrary SPIN: 4467-7880; e-mail: [makretskayan@gmail.com](mailto:makretskayan@gmail.com)

## ЦИТИРОВАТЬ:

Зубкова Н.А., Тюльпаков А.Н., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Плеханова М.А., Панов А.Е., Васильев Е.В., Петров В.М., Макрецкая Н.А. Мутации в генах ядерных факторов гепатоцитов как редкая причина диабета у беременных // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №3. — С. 274-280. doi: [10.14341/DM9945](https://doi.org/10.14341/DM9945)

## TO CITE THIS ARTICLE:

Zubkova NA, Tyulpakov AN, Burumkulova FF, Petrukhin VA, Plechanova MA, Panov AE, Vasilyev EV, Petrov VM, Makretskaya NA Mutations in transcription factor as rare causes of diabetes in pregnancy. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):274-280. doi: [10.14341/DM9945](https://doi.org/10.14341/DM9945)