

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ MODY, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ ИНСУЛИНА



© Е.А. Сечко*, Т.Л. Кураева, Е.А. Андрианова, Л.И. Зильберман, А.О. Емельянов, Д.Н. Лаптев, О.Б. Безлепкина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

MODY10 — это редкий подтип MODY-диабета, развитие которого обусловлено гетерозиготными мутациями в гене инсулина *INS*. В литературе имеются единичные описания семей с MODY-INS или MODY10, клиническое течение его мало изучено. Мы представляем случай MODY10 у мальчика с отягощенной наследственностью по сахарному диабету (СД) в трех поколениях (у отца и бабушки по отцовской линии). СД у пробанда был диагностирован в возрасте 7 лет. Уровень глюкозы крови при манифестации заболевания 10,2 ммоль/л, гликированного гемоглобина — 7,6%, антитела к островковым клеткам (ICA), инсулиновые (IAA), к глутаматдекарбоксилазе (GADA) и к тирозинфосфатазе (IA2) не обнаружены. По результатам перорального глюкозотолерантного теста отмечалось повышение уровня глюкозы крови натощак до 6,5 ммоль/л, на 120-й минуте — до 10,3 ммоль/л, что соответствовало диагнозу «нарушение толерантности к глюкозе». Рекомендовано соблюдение диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов, затем в терапию добавлен гликлазид, который пробанд получал в течение 3 лет. С 10-летнего возраста стало отмечаться ухудшение показателей углеводного обмена, потребовавшее назначения инсулинотерапии. При обследовании в возрасте 12 лет выявлено снижение секреции С-пептида. У отца ребенка аналогичный фенотип — медленно прогрессирующие нарушения углеводного обмена с 6 лет, с 10 лет — инсулинотерапия. При молекулярно-генетическом исследовании у ребенка и его отца выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в гене инсулина *INS* p.C31W. Таким образом, в нашем клиническом случае MODY10 характеризовался более мягким, чем СД 1 типа, течением, однако приводящим со временем к развитию потребности в инсулине, что отличает его от наиболее распространенных форм MODY. В настоящее время не существует специфической терапии, и выявление мутации в гене *INS* не оказывает влияния на терапевтическую тактику, однако правильный генетический диагноз позволяет прогнозировать течение диабета и проводить генетическое консультирование семьи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ген *INS*; моногенный сахарный диабет; MODY; сахарный диабет у детей и подростков

MODY CAUSED BY A MUTATION IN THE INSULIN GENE

© Elena A. Sechko*, Tamara L. Kuraeva, Ekaterina A. Andrianova, Lyubov I. Zilberman, Andrey O. Emelyanov, Dmitry N. Laptev, Olga B. Bezlepkina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

MODY10 is a rare subtype of MODY diabetes, which caused by heterozygous mutations in the insulin gene *INS*. There are single descriptions of families with MODY-INS or MODY10 in the literature, its clinical course is not well understood. We present a case of MODY10 in a boy with a history of diabetes mellitus (DM) in three generations (father and paternal grandmother). Proband was diagnosed with diabetes mellitus at the age of 7 years. The glycaemia at the onset of the diabetes was 10.2 mmol/l, HbA_{1c} — 7.6%, islet cell autoantibodies (ICA), insulin autoantibodies (IAA), glutamic acid decarboxylase antibodies (GADA) and islet tyrosine phosphatase 2 (IA2) antibodies (IA2) were not detected. According to the results of the oral glucose tolerance test, fasting blood glucose was 6.5 mmol/l, in 120 minutes 10.3 mmol/l, which corresponded to the diagnosis of impaired glucose tolerance. Diet with restriction of easily digestible carbohydrates was recommended, then gli-clazide was added to the therapy, which the proband received for 3 years. At the age of 10, a deterioration in the parameters of carbohydrate metabolism was noted, which insulin therapy was added. Examination at the age of 12 revealed a decrease in C-peptide secretion. The child's father has a similar phenotype — slowly progressive disorders of carbohydrate metabolism from 6 years old, from 10 years old — insulin therapy. A genetic test was provided, in the child and his father was detected a previously undescribed heterozygous mutation in the *INS* p.C31W. Thus, in our clinical case, MODY10 was characterized by a milder course than T1DM, but eventually leading to the development of insulin demand, which distinguishes it from the most common forms of MODY. Currently, there is no specific therapy, and the detection of a mutation in the *INS* gene does not affect therapeutic tactics, however, a correct genetic diagnosis makes it possible to predict the course of diabetes and provide genetic counseling to the family.

KEYWORDS: gene *INS*; monogenic diabetes mellitus; MODY; diabetes mellitus in children and adolescents

Сахарный диабет (СД) — большая группа заболеваний, которая характеризуется хронической гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции или действия инсулина либо обоих факторов. У подавляющего большинства пациентов заболевание представлено мультифакторными формами — СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2), в развитии которых участвуют генетические факторы и факторы окружающей среды. С развитием молекулярной генетики стало очевидно, что у ряда пациентов причиной СД является дефект одного гена — это моногенный СД. Наиболее распространенными формами моногенного диабета являются MODY и неонатальный СД, на долю которых приходится 1–6% всех случаев диабета в детском возрасте [1].

MODY (maturity-onset diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых лиц) — общее название моногенных дисфункций β -клеток поджелудочной железы, которые характеризуются аутосомно-доминантным наследованием, началом в молодом возрасте (преимущественно во втором или третьем десятилетиях), отсутствием аутоантител (АТ), специфичных для СД1, отсутствием признаков метаболического синдрома, а также сохранной секрецией эндогенного инсулина [2]. К настоящему времени известно 14 генов, мутации в которых приводят к MODY [1]. Наиболее распространенными являются MODY1 (*HNF4a*), MODY2 (*GCK*), MODY3 (*HNF1a*), на долю которых приходится до 99% всех MODY [3]. Наиболее частыми причинами перманентного неонатального СД являются мутации в генах *KCNJ11*, *ABCC8* и *INS*. Однако в настоящее время стало известно, что мутации в данных генах также могут приводить к развитию MODY (до 1% всех случаев MODY): мутация в гене *INS* обуславливает развитие MODY10, *ABCC8* — MODY12, *KCNJ11* — MODY13 [4]. В литературе имеются единичные описания семей с MODY-INS или MODY10.

Представляем наше наблюдение пациента с мутацией в гене *INS*.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пробанд, мальчик, от второй беременности, протекавшей физиологически. Роды самостоятельные, срочные. При рождении масса тела составляла 4000 г (SDS=0,95), длина тела — 51 см (SDS=0,16). Раннее психомоторное развитие без особенностей.

Семейный анамнез. У отца пробанда, 44 года, СД диагностирован в возрасте 6 лет случайно в ходе планового обследования, когда выявлено повышение уровня глюкозы крови до 12 ммоль/л. Рекомендовано соблюдение диеты с ограничением углеводов и инициирована терапия препаратом сульфонилмочевины. В возрасте 10 лет на фоне регулярного нарушения рекомендованной диеты стало отмечаться повышение уровня глюкозы крови, в связи с чем была начата инсулинотерапия пролонгированным инсулином. К возрасту 26 лет получал 25 ЕД пролонгированного инсулина в сутки. На протяжении всего периода заболевания уровень гликированного инсулина (HbA_{1c}) находился в пределах 7,5–8,5%. В настоящее время получает 32 ЕД инсулина гларгин в сутки, уровень HbA_{1c} — 9%. Из осложнений СД выявлена непролиферативная диабетическая ретинопатия. У бабушки по линии отца, 68 лет, СД2 на фоне избытка массы тела диагностирован в возрасте 65 лет, уровень HbA_{1c} — 6,0%, получает гликвидон 60 мг/сутки.

Родословная семьи представлена на рис. 1.

Анамнез заболевания. В связи с отягощенной наследственностью по СД ребенку с рождения проводили периодические измерения гликемии с помощью глюкометра и в лаборатории. Единичные эпизоды повышения гликемии натощак до 6,0 ммоль/л отмечались в возрасте 3 лет и до 7 ммоль/л — в возрасте 6 лет.

В возрасте 7 лет впервые выявлено повышение постпрандиальной гликемии до 10,2 ммоль/л при отсутствии симптомов СД. При обследовании выявлено повышение уровня HbA_{1c} до 7,6%, снижение базального уровня С-пептида до 0,73 нг/мл (референсные значения 1,1–4,4 нг/мл), нормальный уровень эндогенного инсулина — 3,1 мкЕд/мл (референсные значения 2,3–26,4 мкЕд/мл), отсутствие антител к островковым клеткам (ICA), инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GADA) и тирозинфосфатазе (IA2). Ребенок строго соблюдал диету с ограничением легкоусвояемых углеводов, сахароснижающую терапию не получал.

В ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ впервые был обследован спустя 4 мес. На фоне строгого соблюдения диеты отмечалось снижение массы тела на 2 кг за 4 мес при отсутствии жалоб на полиурию и полидипсию. Рост 128 см (SDS 1,01), масса тела 26 кг, ИМТ 15,8 кг/м² (SDS 0,14). При обследовании: уровень HbA_{1c} — 6,2%, общий анализ крови — без особенностей, в общем анализе мочи — аглюкозурия, в биохимическом анализе крови отмечалась дислипидемия (повышенный уровень липопротеидов

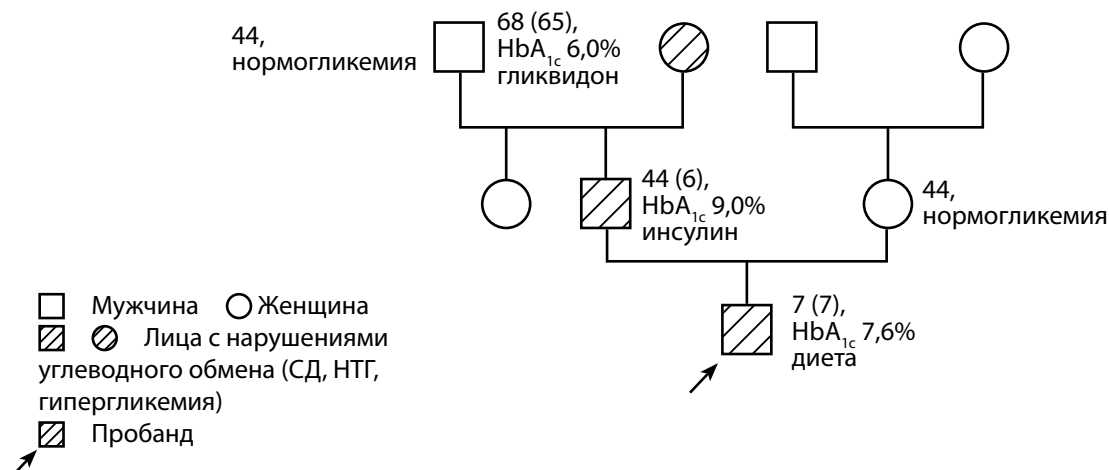


Рисунок 1. Родословная семьи. НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.

низкой плотности — 3,3 ммоль/л (норма 1,1–3,0)). В ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) отмечалось повышение гликемии натощак до 6,5 ммоль/л, на 120-й минуте уровень гликемии соответствовал нарушению толерантности к глюкозе — 10,3 ммоль/л. Базальный уровень инсулина находился в пределах нормальных значений — 3,23 Ед/л (2,3–26,4), базальный уровень С-пептида был снижен и составлял 0,7 нг/мл, на 120-й минуте уровень инсулина составил 12,53 Ед/л, С-пептида — 2,5 нг/мл (1,1–4,4 нг/мл). Индекс НОМА 0,92 (норма <3,2). Данные ПГТТ представлены в табл. 1. На фоне соблюдения диеты гликемия в пределах 5,6–8,1 ммоль/л. Сахароснижающая терапия не назначалась.

Молекулярно-генетическое исследование. Учитывая медленное прогрессирование нарушений углеводного обмена, отсутствие специфических антител, отягощенную наследственность по СД у отца, сохранную секрецию эндогенного инсулина, заподозрен диабет MODY. По результатам молекулярно-генетического исследования генов *GCK* и *HNF1A* мутаций не выявлено, что исключило MODY2 и MODY3. При проведении параллельного секвенирования генов *GCG*, *GLUD1*, *WFS1*, *HNF1A*, *GCK*, *INS*, *HNF1B*, *ABCC8*, *HNF4A*, *RFX6*, *PTF1A*, *NEUROD1*, *AKT2*, *ZFP57*, *INSR*, *EIF2AK3*, *PPARG*, *PAX4*, *PDX1*, *GLIS3*, *KCNJ11*, *SLC16A1*, *FOXP3*, *BLK*, *CEL*, *KLF11*, *SCHAD*, *GCGR* (платформа Ion Torrent) у ребенка и отца выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в гене инсулина *INS* p.C31W.

Повторное динамическое обследование проведено в возрасте 10 лет. В межгоспитальный период уровень HbA_{1c} находился в пределах от 6,3 до 7,6%. С целью стаби-

лизации показателей гликемии инициирована терапия гликлазидом в начальной дозе 15 мг/сут с дальнейшим увеличением до 120 мг/сут. При обследовании: уровень HbA_{1c} 8,1%, антитела ZnT8A и IA2 не обнаружены, ИМТ 15,9 кг/м² (SDS -0,5). При проведении ПГТТ выявлен диабетический уровень гликемии натощак — 10,7 ммоль/л и на 120-й минуте — 14 ммоль/л при сохранной секреции инсулина и С-пептида (базальный уровень инсулина — 6,7 Ед/л, базальный уровень С-пептида — 1,19 нг/мл, на 120-й минуте — 17,21 Ед/л и 2,5 нг/мл соответственно). От рекомендованной инсулинотерапии мать отказалась.

При повторном обследовании в возрасте 12 лет на фоне терапии гликлазидом в дозе 120 мг/сут в комбинации с инсулином гларгин (назначен в поликлинике по месту жительства) отмечалось ухудшение показателей гликемии в ходе проведенного ПГТТ в виде повышения уровня гликемии натощак до 8,8 ммоль/л, на 120-й минуте до 21,9 ммоль/л, снижения базального уровня С-пептида до 0,57 нг/мл, на 120-й минуте до 1,33 нг/мл. Уровень HbA_{1c} — 8,5%.

Учитывая данные обследования, терапия гликлазидом была отменена, пациент переведен на интенсифицированную инсулинотерапию инсулинами гларгин и глулизин в суточной дозе 0,5–0,6 Ед/кг/сут. Динамика результатов ПГТТ представлена в табл. 1.

Таким образом, у пробанда наблюдается мягкое течение заболевания с медленным прогрессированием нарушений углеводного обмена от нарушенной толерантности к глюкозе до явного СД, с постепенным медленным снижением секреции инсулина и С-пептида через 5 лет.

Табл. 1. Динамика основных показателей углеводного обмена и функции β-клеток

Параметр	7 лет	10 лет	12 лет
Терапия	диета, гликлазид	гликлазид	инсулин
ИМТ, кг/м ²	15,8	15,9	15,8
SDS ИМТ	0,14	-0,5	0,14
HbA _{1c} , %	6,2	8,1	8,5
Данные ПГТТ			
Глюкоза, ммоль/л			
0 мин	6,5	10,7	8,9
30 мин	-	15,9	14,3
60 мин	12,6	16,4	17,6
90 мин	-	16,2	20,5
120 мин	10,3	14	21,9
Инсулин, Ед/л			
0 мин	3,2	6,7	
30 мин	-	17,5	
60 мин	13,4	24,2	
90 мин	-	31,8	
120 мин	12,5	17,2	
С-пептид, нг/мл			
0 мин	0,7	1,2	0,6
30 мин	-	2,1	0,9
60 мин	2,25	2,5	1
90 мин	-	3,1	1,4
120 мин	2,49	2,5	1,3

ОБСУЖДЕНИЕ

Верификация типа СД оказывает существенное влияние на выбор терапевтической тактики, прогнозирования течения заболевания и развития осложнений, а также определение риска развития СД у родственников.

Ген *INS* кодирует препроинсулин и состоит из трех экзонов и двух интронов. Препроинсулин — это одноцепочечный белок, который состоит из сигнальной последовательности, А-цепи, В-цепи и С-пептида. В эндоплазматическом ретикулуме посттрансляционно от препроинсулина отщепляется сигнальная последовательность, в результате образуется проинсулин. Молекула проинсулина сворачивается с образованием двух дисульфидных мостиков [5]. Мутации в гене *INS* влияют на отщепление сигнального пептида и/или нарушают сворачивание проинсулина. Проинсулин с нарушенной конформационной структурой накапливается в эндоплазматическом ретикулуме, вызывая его стресс, что в конечном итоге приводит к апоптозу β -клеток [6].

Мутации в гене инсулина могут быть выявлены у пациентов с различными фенотипами СД: неонатальным, MODY, СД1 и СД2. J. Støy и соавт. впервые установили, что мутации в гене *INS* являются причиной перманентного неонатального СД [7]. Гетерозиготные и гомозиготные мутации в гене инсулина составляют 15–23% всех случаев перманентного неонатального СД [7–9]. Большинство мутаций являются спорадическими de novo. Лишь в 20% случаев прослеживается наследование СД по ауто-доминантному типу [9].

Случаи СД, обусловленные гетерозиготными мутациями в гене *INS*, были выявлены среди пациентов с идиопатическим СД. В работе R. Bonfanti исследование гена *INS* проведено у 7 пациентов с заболеванием, клинически классифицированным как СД1, однако не имевших антитела (GADa, ICA, IAA, IA2, ZnT8A). У двух пациентов были выявлены гетерозиготные мутации в гене *INS* [10].

A. Molven и соавт. предположили, что мутации в гене *INS* могут приводить к MODY. Молекулярно-генетическое исследование гена *INS* было проведено 92 пациентам из Норвежского регистра MODY. У 1 пациента с клиническим диагнозом MODY (отрицательный уровень специфических диабетических антител,отягощенная наследственность по СД, определяемый уровень С-пептида) выявлена гетерозиготная мутация в гене *INS* p.R46Q. У пробанда СД диагностирован в 20 лет, в течение года от диагностики СД терапию не получал. В связи с увеличением ИМТ до 29,6 кг/м² и декомпенсацией углеводного обмена потребовалось назначение инсулина. После нормализации ИМТ терапия инсулином была отменена. У отца пробанда и тети по отцовской линии также диагностирован СД в 18 и 17 лет соответственно. Отец находился на диетотерапии до 20 лет, затем инициирована терапия препаратами сульфонилмочевины. Тетя терапию не получала [11, 12].

В исследовании TODAY проведено молекулярно-генетическое исследование 488 пациентов с диагнозом СД2 в возрасте 10–17 лет, мутации в гене *INS* выявлены у 2 пациентов. 12-летняя девочка с мутацией p.R6H получала метформин, 15-летний мальчик с мутацией p.R46Q находился на терапии метформином в комбинации с тиазолидиндионами [13].

Возраст диагностики нарушения углеводного обмена при гетерозиготных мутациях в гене *INS* варьирует в широком диапазоне — от новорожденности (при неонатальном СД) до 50 лет. Средний возраст диагностики MODY10 составляет 13,7 года [14]. Чаще всего MODY-INS диагностирован у пациентов с отягощенной наследственностью, однако в единичных случаях описано возникновение мутаций de novo [15]. В нашем клиническом случае у пробанда в возрасте 7 лет был заподозрен MODY в связи с мягкой манифестацией и отсутствием потребности в инсулине при диагностике СД, отсутствием специфических для СД1 антител, наличием отягощенной наследственности по СД. Учитывая наибольшую распространенность среди MODY у детей в разных странах, включая Россию, MODY2 и MODY3 [3, 16, 17] были исключены при молекулярно-генетическом исследовании остальных известных генов, приводящих к MODY, выявило ранее не описанную мутацию в гене *INS* p.C31W. Выявление данной мутации у 2 членов семьи с одинаковыми фенотипами может быть косвенным подтверждением ее патогенности. Описана подобная мутация в p.C31Y при семейном неиммунном инсулинозависимом СД. Известно, что цистеин в положении 31 участвует в образовании дисульфидной связи, которая образуется в процессе сворачивания проинсулина в эндоплазматическом ретикулуме. При мутации гена инсулина в положении 31, вероятно, нарушается конформация проинсулина, что приводит к апоптозу β -клеток [18].

У бабушки СД диагностирован позже, чем у пробанда и отца, и интерпретирован как СД2, молекулярно-генетическое исследование гена *INS* у нее не проводилось, поэтому мы не можем утверждать, что нарушения углеводного обмена у всех членов семьи обусловлены одной причиной. По данным литературы, клиническое течение СД, обусловленного гетерозиготными мутациями в гене инсулина, даже в пределах одной семьи отличается выраженной гетерогенностью — от бессимптомного носительства мутаций до инсулинозависимого СД с диабетическим кетоацидозом при манифестации. Например, в семье с мутацией L30M диабет диагностирован у 5 членов в возрасте 17–38 лет. Все они находятся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами, однако у матери пробанда выявлено бессимптомное носительство мутации (последнее обследование проведено в 68 лет) [6].

В настоящее время нет специфического лечения для пациентов с мутациями в гене *INS*, в большинстве описанных в литературе случаев пациенты с мутациями в гене *INS* получали инсулин с момента диагностики СД или были переведены на инсулин с диеты или пероральных сахароснижающих препаратов по мере прогрессирования заболевания. Длительность инсулиннезависимого периода варьировала от 1 года до 20 лет [14]. Отмечено прогрессирование дисфункции β -клеток с течением времени со снижением уровня С-пептида [15]. Углеводный обмен у нашего пациента был компенсирован на фоне диеты и приема препаратов сульфонилмочевины в течение 3 лет. К 10 годам по мере прогрессирования дисфункции β -клеток потребовалась терапия инсулином. В возрасте 12 лет выявлено снижение базального и стимулированного уровней инсулина и С-пептида. У отца пробанда в аналогичном возрасте потребовалось назначение инсулина после 4 лет применения пероральных сахароснижающих препаратов.

Микрососудистые осложнения описаны в нескольких семьях с MODY10. Ретинопатия описана у 29-летней женщины с длительностью заболевания 12 лет. У ее матери пролиферативная ретинопатия диагностирована в 23 года, при длительности СД 17 лет [19]. А также описаны ретинопатия, полинейропатия у 22-летней женщины при длительности заболевания 7 лет на фоне декомпенсации углеводного обмена [20]. У пробанда в нашем наблюдении осложнений СД не выявлено. У отца пробанда диагностирована непролиферативная диабетическая ретинопатия в возрасте 44 лет при HbA_{1c} 9%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, MODY10 характеризуется более мягким, чем СД1, течением, однако приводящим со временем к развитию потребности в инсулине, что отличает его от наиболее распространенных форм MODY. В настоящее время не существует специфической терапии, и выявление мутации в гене *INS* не оказывает влияния на терапевтическую тактику, однако правильный генетический диагноз позволяет проводить генетическое консультирование. Исследования гена инсулина необходимо проводить у пациентов с подозрением на MODY, у которых наиболее частые подтипы MODY исключены, а также у пациентов с инсулинозависимым СД без специфических панкреатических антител. Каждый случай СД, обусловленный мутацией в гене *INS*, уникален и расширяет знания о клиническом полиморфизме данного заболевания. При увеличении числа пациентов с MODY10 будет возможно установление корреляции генотип-фенотип при различном расположении мутаций в гене *INS*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Персонализированный подход к прогнозированию развития и дифференциальной диагностике сахарного диабета 1 типа у детей и подростков», регистрационный номер АААА-А20-120012190131-9, национальной благотворительной программы помощи детям с эндокринными заболеваниями «Альфа-Эндо» при финансовой поддержке фонда «КАФ».

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

Участие авторов. Сечко Е.А. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Кураева Т.Л. — концепция, получение, анализ данных, интерпретация результатов, написание статьи; Андрианова Е.А. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Зильберман Л.И. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Емельянов А.О. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Лаптев Д.Н. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи; Безлепкина О.Б. — концепция, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Законный представитель пациентов добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(S27):47-63. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>
- Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343(3):d6044-d6044. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d6044>
- 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: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
- Kavvoura FK, Owen KR. Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2012;10(2):234-242.
- Беловалова И.М., Кандрор В.И. *Основы регуляции обмена веществ в норме и при сахарном диабете*. В кн.: *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика* / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — М.: Изд-во МИА; 2011. С. 41-93. [Belovalova IM, Kandror VI. *Osnovy regulyacii obmena veshestv v norme i pri sakharnom diabete*. In: *Sakharnyi diabet: daignistika, lechenie, profilaktika*. Ed. by Dedova II, Shestakovoi MV. Moscow: MIA; 2011. P. 41-93. (In Russ.)].
- Meur G, Simon A, Harun N, et al. Insulin gene mutations resulting in early-onset diabetes: marked differences in clinical presentation, metabolic status, and pathogenic effect through endoplasmic reticulum retention. *Diabetes*. 2010;59(3):653-661. doi: <https://doi.org/10.2337/db09-1091>
- Støy J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(38):15040-15044. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0707291104>
- Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE, et al. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. *Diabetologia*. 2009;52(8):1683-1685. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1416-6>
- Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM, et al. Insulin mutation screening in 1,044 patients with diabetes: mutations in the *INS* gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes*. 2008;57(4):1034-1042. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1405>
- Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, et al. Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes autoantibodies. *Diabetes Care*. 2009;32(1):123-125. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-0783>
- Molgen A, Ringdal M, Nordbø AM, et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(4):1131-1135. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1467>
- Rajan S, Eames SC, Park SY, et al. In vitro processing and secretion of mutant insulin proteins that cause permanent neonatal diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(3):E403-E410. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00592.2009>
- Kleinberger JW, Copeland KC, Gandica RG, et al. Monogenic diabetes in overweight and obese youth diagnosed with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Genet Med*. 2018;20(6):583-590. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.150>
- Aarthy R, Aston-Mourney K, Mikocka-Walus A, et al. Clinical features, complications and treatment of rarer forms of maturity-onset diabetes of the young (MODY) - A review. *J Diabetes Complications*. 2021;35(1):107640. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107640>

15. Boesgaard TW, Pruhova S, Andersson EA, et al. Further evidence that mutations in *INS* can be a rare cause of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). *BMC Med Genet.* 2010;11:42. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-42>
16. 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. — Т. 61. — №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.* 2015;61(5):14-25. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201561514-25>
17. Зубкова Н.А., Гюева О.А., Тихонович Ю.В., и др. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY1–3 в Российской Федерации, выявленных по результатам NGS // *Проблемы эндокринологии.* — 2017. — Т. 63. — №6. — С. 369-378. [Zubkova NA, Gyoeva OA, Tikhonovich YuV, 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):369-378. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl2017636369-378>
18. Liu M, Sun J, Cui J, et al. *INS*-gene mutations: from genetics and beta cell biology to clinical disease. *Mol Aspects Med.* 2015;42:3-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2014.12.001>
19. Dusatkova L, Dusatkova P, Vosahlo J, et al. Frameshift mutations in the insulin gene leading to prolonged molecule of insulin in two families with Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Eur J Med Genet.* 2015;58(4):230-234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.02.004>
20. Xiao X, Liu L, Xiao Y, et al. Novel frameshift mutation in the insulin (*INS*) gene in a family with maturity onset diabetes of the young (MODY). *J Diabetes.* 2019;11(1):83-86. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12849>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сечко Елена Александровна**, к.м.н. [**Elena A. Sechko**, MD, PhD]; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow 117292, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-5572>; eLibrary SPIN: 4608-5650; e-mail: elena.sechko@bk.ru

Кураева Тамара Леонидовна, д.м.н., профессор [Tamara L. Kuraeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-3920>; eLibrary SPIN: 8206-0406; e-mail: diabetkuraeva@mail.ru

Андрианова Екатерина Андреевна, к.м.н. [Ekaterina A. Andrianova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6611-8170>; eLibrary SPIN: 7496-4580; e-mail: katandr13@list.ru

Зильберман Любовь Иосифовна, к.м.н. [Lubov I. Zilberman, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0316-8314>; eLibrary SPIN 4488-7724; e-mail: zilbermanl@yandex.ru

Емельянов Андрей Олегович, к.м.н. [Andrey O. Emelyanov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3742-0231>; eLibrary SPIN: 8110-5540; e-mail: endiab@mail.ru

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., проф. [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: Olgabezlepkina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Зильберман Л.И., Емельянов А.О., Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б. Сахарный диабет MODY, обусловленный мутацией в гене инсулина // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 89-94. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12807>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sechko EA, Kuraeva TL, Andrianova EA, Zilberman LI, Emelyanov AO, Laptev DN, Bezlepkina OB. MODY caused by a mutation in the insulin gene. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(1):89-94. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12807>