

Характеристики variability глюкозы при разных типах сахарного диабета у лиц молодого возраста

А.К. Овсянникова¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>, aknikolaeva@bk.ru

М.В. Дудина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5319-5428>, marina_5.95@mail.ru

Р.Б. Галенок¹, <https://orcid.org/0000-0001-7699-3211>, rgalenok@gmail.com

А.О. Антонова³, nastyaantonova4691@gmail.com

О.Д. Рымар¹, <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>, orymar23@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1

² Городская клиническая поликлиника №1; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Серебренниковская, д. 42

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

Резюме

Введение. Верификация и дифференциальная диагностика редких типов сахарного диабета (СД), к которым относится MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), достаточно сложны, что часто приводит к несвоевременной диагностике, врачебным ошибкам при выборе тактики лечения и может усугубить течение заболевания.

Цель. Оценить характеристики variability глюкозы (ВГ) при разных типах СД у лиц молодого возраста с использованием систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ).

Материалы и методы. Исследованы 72 пациента с клиническими признаками MODY, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование для верификации типа СД. По результатам исследования пациенты были распределены на 3 группы: с генетически подтвержденным MODY2 ($n = 31$), MODY3 ($n = 16$) и группу сравнения – пациентов с СД 2-го типа (СД2, $n = 25$). Всем пациентам на втором этапе было проведено НМГ в течение 14 дней. На третьем этапе полученные гликемические паттерны были представлены в виде индексов ВГ с использованием специализированной программы GLINVA и произведен углубленный анализ ВГ.

Результаты. По итогам проведенной научной работы отмечено, что есть особенности в характеристиках гликемического профиля у лиц молодого возраста с моногенными формами СД: определено, что при MODY2 достоверно меньше уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) ($p = 0,003$) и Hb_{A1c} ($p = 0,001$), чем при MODY3, а также определяется низкая ВГ в течение суток, что, вероятно, обуславливает меньшую частоту развития диабетических осложнений, чем при других типах СД. У лиц с MODY3 выявлены более высокие значения ГПН и Hb_{A1c} , в отличие от MODY2 и СД2, а также определяется более неблагоприятный профиль, чем при СД2: значимо выше ВГ, больше время нахождения выше целевых диапазонов и меньше время нахождения в целевом диапазоне.

Заключение. Такой подход к оценке гликемического профиля является современным, доступным, позволяет провести углубленный анализ ВГ и может стать инструментом для определения критериев при диагностике типа СД у пациентов с клиническими проявлениями MODY.

Ключевые слова: MODY, диабет, непрерывное мониторирование глюкозы, variability глюкозы, гликемия, мутации

Благодарности. Формирование групп для исследования, осмотр пациентов выполнены в рамках бюджетной темы №122031700094-5. Проведение непрерывного мониторинга глюкозы выполнено при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук МД-3017.2022.3.

Для цитирования: Овсянникова А.К., Дудина М.В., Галенок Р.Б., Антонова А.О., Рымар О.Д. Характеристики variability глюкозы при разных типах сахарного диабета у лиц молодого возраста. *Медицинский совет.* 2023;17(9):74–80. <https://doi.org/10.21518/ms2023-160>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Characteristics of glucose variability in different types of diabetes mellitus in young patients

Alla K. Ovsyannikova¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-9669-745X>, aknikolaeva@bk.ru

Marina V. Dudina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5319-5428>, marina_5.95@mail.ru

Regina B. Galenok¹, <https://orcid.org/0000-0001-7699-3211>, rgalenok@gmail.com

Anastasiya O. Antonova³, nastyaantonova4691@gmail.com

Oksana D. Rymar¹, <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>, orymar23@gmail.com

¹ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – brAnch of the Federal Research Center the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of RAS; 175/1, Boris Bogatov St., Novosibirsk, 630089, Russia

² City Clinical Polyclinic No. 1; 42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk, 630099, Russia

³ Novosibirsk National Research State University; 2, Pirogov St., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Introduction. Rare types of diabetes mellitus including MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) are quite complicated to verification and differential diagnosis. That is often leads to diagnostic delays, medical errors in choosing treatment tactics. This kind of event could aggravate the course of the disease and must be prevented.

Aim. Evaluation the characteristics of glucose variability (GV) in different types of diabetes mellitus (DM) in young people using continuous glucose monitoring (CGM) systems is necessary to understand the diagnostic value of the method.

Materials and methods. We studied 72 patients with clinical signs of MODY who underwent a molecular genetics study to verify the type of DM. According to the results of the study, patients were divided into 3 groups: with genetically confirmed MODY2 (n = 31), MODY3 (n = 16); comparison group consists of the patients with type 2 diabetes (n = 25). All patients at the second stage underwent CGM for 14 days. At the third stage, the obtained patterns of glycemia were presented in the form of GV indices using the GLINVA program, and an in-depth analysis of glucose variability was performed.

Results. Some features in the characteristics of the glycemic profile in young people with monogenic forms of DM were noticed. It was determined that in MODY2 the level of fasting plasma glucose (FPG) ($p = 0.004$) and Hb_{A1c} ($p = 0.010$) was significantly lower than in MODY3, and low GV was determined during the day, which probably causes a lower incidence of diabetic complications than other types of diabetes. In individuals with MODY3, higher FPG and Hb_{A1c} values were found, in contrast to MODY2 and type 2 diabetes. MODY3 profile is characterized with significantly higher GV and longer time spent above the target ranges (compared to type 2 diabetes).

Conclusions. The approach to evaluate the glycemic profile used in the study is modern and affordable. It could become a tool for determining criteria for diagnosing the type of diabetes in patients with clinical manifestations of MODY.

Keywords: MODY, diabetes mellitus, continuous glucose monitoring, glucose variability, glycemia, mutations

Acknowledgments. The formation of groups for the study, the examination of patients was carried out within the framework of the budget topic No. 122031700094-5. Continuous glucose monitoring was supported by the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists – Dr. Sci. MD-3017.2022.3.

For citation: Ovsyannikova A.K., Dudina M.V., Galenok R.B., Antonova A.O., Rymar O.D. Characteristics of glucose variability in different types of diabetes mellitus in young patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(9):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-160>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – хроническое гетерогенное заболевание, обусловленное абсолютным или относительным дефицитом инсулина, который в начале вызывает нарушение углеводного обмена (НУО), а затем всех видов обмена веществ, что в конечном счете приводит к поражению всех функциональных систем организма [1]. Во всем мире СД молодеет и стремительно прогрессирует, все чаще дебют заболевания диагностируется у пациентов в возрасте до 45 лет. Кроме того, в практике врача-эндокринолога не всегда удается безошибочно выявить тип СД на основании клинических признаков, так как в этой возрастной группе могут быть диагностированы редкие моногенные формы СД, которые являются результатом генетических мутаций. По различным литературным данным, от 4 до 13% случаев развития СД у лиц молодого возраста обусловлены именно моногенными типами [2, 3], к которым относится СД взрослого типа у молодых (Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY), который отличается клинической картиной (характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, манифестацией в молодом возрасте и мягким течением) и имеет особенности в тактике ведения пациентов.

Диагноз MODY должен быть заподозрен у молодых пациентов в возрасте до 35 лет с нормальной массой тела, сохраненной секрецией β -клеток, отсутствием специфических аутоантител и при наличии гипергликемии в двух или более поколениях среди родственников пробанда [4, 5]. Самыми частыми типами являются MODY1, MODY2, MODY3, на которые приходится 90% выявленных

случаев [6]. Дифференциальная диагностика моногенных форм СД нередко затруднена по причине отсутствия четких и выраженных отличий от других типов, а также небольшого количества информации о данной нозологии у практикующих врачей, что продиктовано редкостью этого типа диабета [7]. Однако своевременная и точная верификация диагноза оказывает влияние на выбор терапевтической тактики: от коррекции НУО рациональным питанием до лечения пероральными сахароснижающими препаратами и инсулинотерапии [8].

Верификация MODY позволяет прогнозировать течение диабета: не прогрессирующее, без развития специфических осложнений при MODY2 и, напротив, выраженное снижение функции β -клеток при MODY3 с развитием микро- и макрососудистых осложнений. Кроме того, диагноз MODY позволяет своевременно выявлять и прогнозировать развитие СД, проводить медико-генетическое консультирование у родственников пациентов. Однако при соблюдении перечисленных критериев лишь у 50% будут выявлены мутации, приводящие к развитию MODY, что в ряде случаев обусловлено схожестью клинической картины MODY и СД 2-го типа (СД2). Это требует более детального изучения особенностей течения и дифференциально-диагностических критериев MODY и является актуальным аспектом в эндокринологии.

В последнее десятилетие непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) становится все более востребованным, предоставляя информацию о постоянных тенденциях изменения уровня глюкозы, что позволяет отслеживать ее суточные изменения и вариабельность (ВГ), выявлять закономерности гипогликемических состояний и гипергликемии,

а также является важным диагностическим и обучающим инструментом для пациентов с СД [9, 10]. Возможно, именно суточный мониторинг глюкозы может стать одним из инструментов, который поможет в поиске новых характеристик ВГ у пациентов с СД молодого возраста.

Цель исследования – оценить характеристики ВГ при разных типах диабета у лиц молодого возраста с использованием систем НМГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования: 1-ю группу составил 31 пациент с верифицированным молекулярно-генетическим исследованием MODY2 (выявлена патогенная мутация в гене глюкокиназы *GCK*), 2-ю – 16 пациентов с MODY3 (выявлена патогенная мутация в ядерном факторе гепатоцитов *HNF1A*). Группа сравнения сформирована из пациентов с СД2 (25 чел.), у которых не выявлено мутаций в генах *GCK* и *HNF1A*, а также других подтипов MODY, отсутствовали антитела к инсулину, β -клеткам, глутаматдекарбоксилазе, определялся нормальный уровень С-пептида в течение 3 лет от дебюта заболевания. Таким образом, для изучения показателей ВГ при различных типах СД у лиц молодого возраста сформированы три группы: пациенты с GCK-MODY (31 чел.), HNF1a-MODY (16 чел.) и СД2 (25 чел.). Группы сопоставимы по полу и возрасту.

Обследование пациентов проводилось на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН. Клиническое обследование включало: сбор анамнеза (включая семейный) и полный клинический осмотр каждого пациента: определение индекса массы тела, индекса «объем талии / объем бедер», осмотр кожных покровов и видимых слизистых, пальпацию лимфоузлов, аускультацию легких, сердца и магистральных сосудов, определение отеков, пальпацию щитовидной железы, живота. У всех пациентов в течение года до осмотра был проведен скрининг на наличие диабетических осложнений.

Для анализа ВГ проведено суточное мониторирование глюкозы в течение 14 суток с использованием системы FreeStyle Libre. Программа автоматически рассчитывала показатели гликемического профиля: среднесуточное значение гликемии, расчетный уровень гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}), временной интервал нахождения пациента в целевом диапазоне, выше и ниже него, вариабельность гликемии. Эти показатели позволяют получить более обширную информацию об углеводном обмене у пациентов.

После проведения НМГ получено графическое значение уровня гликемии за время наблюдения. Для преобразования графических изображений в цифровые с целью определения индексов ВГ проводится математический анализ данных. Для этого необходимо использование программ, автоматически подставляющих данные в математические формулы и обсчитывающие их. У обследуемого пациента графические данные НМГ в виде pdf-файла из прибора переносятся на персональный компьютер с последующим

переформатированием в программе Microsoft Excel. Далее проводится математическая обработка полученных данных, подсчет индексов ВГ. Результаты автоматического расчета индексов ВГ представляются в виде отчета с указанием названия индекса, его размерности, нормы и значений для конкретного пациента. Для более углубленной оценки ВГ были выбраны индексы: среднесуточный уровень гликемии (BG); стандартное отклонение (SD); средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE); индекс риска гипергликемии (HBGI); индекс риска гипогликемии (LBGI). С целью последующей математической обработки полученных данных, подсчета индексов ВГ, выбранных для интерпретации результатов данного исследования, была использована специализированная программа GLINVA¹.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20.0. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M), стандартное отклонение (σ). Данные представляли как $M \pm \sigma$. При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t -тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медианы (Me) с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля, независимые выборки сравнивались с использованием теста Манна – Уитни. Связи между признаками оценивались вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона, для интервальных и порядковых переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, – ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Для определения сопряженности дихотомических переменных использовался χ^2 по критериям Пирсона или Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемых группах мужчин с MODY3 было 4 (25,0%), MODY2 – 11 (35,5%, $p_{\text{MODY2-3}} = 0,554$), СД2 – 9 (36,0%, $p_{\text{MODY2-СД2}} = 0,884$, $p_{\text{MODY3-СД2}} = 0,446$); женщин с MODY3 – 12 (75,0%) ($p_{\text{MODY2-3}} = 0,772$), MODY2 – 20 (64,5%), СД2 – 16 (64,0%, $p_{\text{MODY2-СД2}} = 0,921$, $p_{\text{MODY3-СД2}} = 0,561$). Медиана возраста пациентов с MODY3 при выявлении гипергликемии была 31,0 [18,0; 35,5] года; при MODY2 – 36,5 [18,0; 55,0] года ($p_{\text{MODY2-3}} = 0,942$), при СД2 – 28,0 [22,0; 36,0] года ($p_{\text{MODY2-СД2}} = 0,095$, $p_{\text{MODY3-СД2}} = 0,081$).

При изучении семейного анамнеза определено, что у лиц с MODY3 в 100% выявлены нарушения углеводного обмена у родственников 1-й степени родства, у лиц с MODY2 – у 93,5% (29 чел.) ($p_{\text{MODY2-3}} = 0,541$), тогда как при СД2 – только у 54,5% (12 чел.) ($p_{\text{MODY2-СД2}} = 0,002$, $p_{\text{MODY3-СД2}} = 0,002$). Таким образом, при сравнении отягощенного семейного анамнеза по НУО определено, что при MODY чаще, чем при СД2, гипергликемия определялась у родственников 1-й степени родства. Эти

¹ EasyGV. Available at: <https://www.phc.ox.ac.uk/research/resources/easygv>.

особенности наследственного анамнеза нужно учитывать при проведении дифференциальной диагностики MODY и СД2 при сборе семейного анамнеза пациентов молодого возраста с гипергликемией.

В ходе исследования были определены Hb_{A1c} , уровень глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) и С-пептид. Уровень С-пептида при СД2 был незначительно выше, чем при других типах СД (табл. 1). При изучении показателей углеводного обмена у лиц с различными типами MODY определено, что при MODY2 был значимо ниже уровень ГПН ($p = 0,003$) и Hb_{A1c} ($p = 0,001$), чем при MODY3. У лиц с мутациями в гене *HNF1A* выявлены более высокие значения ГПН и Hb_{A1c} , в отличие от СД2, хотя значимых различий не получено.

Всем пациентам с MODY и СД2 было проведено суточное мониторирование глюкозы системой FreeStyle Libre в течение 14 дней. Полученные результаты были проанализированы. Расчетный уровень Hb_{A1c} был ниже, чем определенный в лаборатории, и значимо не различался. При MODY3 по результатам НМГ определялся более

неблагоприятный профиль, чем при СД2 и MODY2 (табл. 2). Время нахождения пациентов в состоянии гипогликемий у лиц с MODY3 и СД2 не различались. Медианы количества гипогликемий и минут гипогликемий также не различались: при MODY3 составляли 8,0 [0; 12,5] штук гипогликемий и 76,0 [0; 192,3] мин, при СД2 – 3,0 [0; 5,0] штук ($p = 0,193$) и 71,0 [0; 177,0] мин ($p = 0,953$) соответственно. Таким образом, по данным НМГ при MODY3 выявляется суточный уровень гликемии выше, чем при СД2 и MODY2, что сопоставимо с данными по Hb_{A1c} , определенному в лаборатории.

При определении рутинных показателей углеводного обмена (ГПН и Hb_{A1c}) у большинства пациентов с MODY2 наблюдаются целевые значения. После проведения НМГ и расчета индексов ВГ выявляется, что у некоторых пациентов с мутациями в гене *GCK* индексы выше референсных значений, но ниже, чем при других типах СД (табл. 3). У лиц с MODY2 определяется низкая ВГ в течение суток, что, вероятно, обуславливает меньшую частоту развития диабетических осложнений, чем при других типах СД.

● **Таблица 1.** Показатели углеводного обмена при MODY и сахарном диабете 2-го типа, Ме [25; 75]

● **Table 1.** Markers for carbohydrate metabolism in MODY and type 2 diabetes mellitus, Me [25; 75]

Показатели (референсные значения)	MODY2	MODY3	СД2	$P_{MODY2-3}$	$P_{MODY2-СД2}$	$P_{MODY3-СД2}$
ГПН (3,3–6,0), ммоль/л	6,0 [5,8; 6,7]	7,1 [7,0; 8,0]	6,5 [5,7; 11,9]	0,003	0,367	0,590
Hb_{A1c} (<6,0), %	6,3 [6,0; 6,5]	7,1 [6,8; 7,6]	6,4 [5,6; 8,0]	0,001	0,068	0,590
С-пептид (0,7–1,9), нг/мл	0,8 [0,6; 1,0]	0,8 [0,6; 1,2]	1,0 [0,6; 1,3]	0,549	0,373	0,665

Примечание. MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) – сахарный диабет взрослого типа у молодых; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ГПН – глюкоза плазмы крови натощак.

● **Таблица 2.** Результаты непрерывного мониторирования глюкозы у пациентов с различными типами сахарного диабета, Ме [25; 75]

● **Table 2.** Outcomes of continuous glucose monitoring in patients with different types of diabetes mellitus, Me [25; 75]

Показатель (референсные значения), %	MODY2 (n = 31)	MODY3 (n = 16)	СД2 (n = 25)	$P_{MODY2-3}$	$P_{MODY2-СД2}$	$P_{MODY3-СД2}$
Расчетный Hb_{A1c} (<6,5)	6,3 [5,7; 7,0]	6,3 [5,7; 7,5]	5,8 [5,1; 6,3]	0,297	0,163	0,114
Вариабельность глюкозы (<36)	17,1 [14,2; 20,5]	32,0 [27,6; 38,0]	25,5 [16,0; 31,9]	0,024	0,453	0,070
Время в целевом диапазоне (>70)	93,5 [71,7; 97,7]	75,0 [50,0; 87,0]	91,0 [64,5; 99,0]	0,318	0,974	0,266
Время выше целевого диапазона более 10,0 ммоль/л (<25)	3,5 [2,8; 4,4]	8,0 [4,0; 36,0]	25,5 [16,0; 31,9]	0,426	0,002	0,135
Время менее целевого диапазона менее 3,9 ммоль/л (<4)	1,3 [0; 2,5]	2,0 [0; 7,0]	1,0 [0; 3,7]	0,478	0,650	0,935

Примечание. MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) – сахарный диабет взрослого типа у молодых; СД2 – сахарный диабет 2-го типа, $HbA1c$ – гликированный гемоглобин.

● **Таблица 3.** Показатели вариабельности глюкозы у пациентов с различными типами сахарного диабета, Ме [25; 75]

● **Table 3.** Indicators of glucose variability in patients with different types of diabetes mellitus, Me [25; 75]

Индекс вариабельности глюкозы (референсные значения), ммоль/л	MODY2 (n = 31)	MODY3 (n = 16)	СД2 (n = 25)	$P_{MODY2-3}$	$P_{MODY2-СД2}$	$P_{MODY3-СД2}$
BG (<5,6)	7,0 [6,4; 7,7]	6,9 [6,2; 9,6]	6,1 [4,9; 7,3]	0,397	0,253	0,369
MAGE (0–2,8)	2,5 [2,0; 2,8]	4,1 [2,3; 4,5]	2,1 [1,8; 3,7]	0,007	0,253	0,369
HBGI (0–7,7)	1,4 [0,9; 2,4]	3,5 [0,5; 7,3]	4,5 [2,6; 9,0]	0,017	0,001	0,812
LBGI (0–6,9)	0,7 [0,4; 1,1]	3,9 [1,3; 7,0]	0,7 [0,1; 6,1]	0,001	0,077	0,090
SD (0–2,8)	1,4 [1,2; 1,6]	2,6 [1,4; 2,8]	1,4 [1,1; 2,2]	0,001	0,155	0,127

Примечание. BG – среднесуточный уровень глюкозы; HBGI (High Blood Glucose Index) – индекс риска гипергликемии; LBGI (Low Blood Glucose Index) – индекс риска гипогликемии; MAGE (Mean Amplitude of Glucose Excursion) – средняя амплитуда колебаний гликемии; SD (Standard deviation) – степень разброса значений гликемии; MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) – сахарный диабет взрослого типа у молодых; СД2 – сахарный диабет 2-го типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальный диагноз типа СД у молодых пациентов сложен. Своевременная верификация СД оказывает существенное влияние на выбор терапевтической тактики, прогнозирование течения заболевания и развития осложнений, а также определение риска развития СД у родственников [11]. В своей публикации ученые из Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова при выявлении у пациента нетипичных клинических и лабораторных проявлений заболевания рекомендуют проанализировать возможность наличия у него редких форм диабета, в том числе MODY [12]. При подозрении на наличие MODY с целью подтверждения диагноза сделан акцент на необходимость проведения генетического тестирования с помощью секвенирования панели AS 468 «Сахарный диабет – гиперинсулинизм» 27 генов. В нашей работе молекулярно-генетический метод использовался для верификации типа СД. Безусловно, только данный метод позволяет безошибочно диагностировать MODY [13]. Однако исследование является дорогостоящим и недоступно в рутинной клинической практике. В связи с этим нами была поставлена цель поиска новых, более доступных методов и критериев диагностики моногенных форм СД.


Появление систем НМГ привело к расширению диагностических возможностей. Внедрение технологии в клиническую практику позволило определять закономерности и тенденции изменений уровня глюкозы, получать надежные данные о краткосрочном гликемическом контроле [14]. Мы определили, что при углубленном анализе гликемического профиля с использованием метода НМГ и расчетов индексов ВГ можно оценить течение диабета у лиц молодого возраста, своевременно определить тактику ведения пациентов. По результатам нашего исследования было показано, что у лиц с мутацией в гене *GCK* по данным НМГ и анализу индексов ВГ определяется благоприятный гликемический профиль, что соответствует результатам трехлетнего исследования, в котором при наблюдении за группой пациентов с *GCK*-MODY пациенты демонстрируют непрогрессирующее течение данного типа СД со стабильными показателями углеводного обмена и сохраняющейся через 3 года невысокой гипергликемией натощак [15].

Многие исследователи также отмечают, что MODY зачастую некорректно диагностируется как СД1 или СД2. Причиной этого является не только клиническое сходство с другими типами диабета, но и высокая стоимость и ограниченный доступ к генетическому тестированию, а также недостаточная осведомленность клиницистов. В результате несвоевременной диагностики пациенты не получают надлежащего эффективного лечения [16]. Поэтому одной из задач нашего исследования было показать важность своевременной диагностики редких типов СД. Ранее были выполнены исследования по проведению дифференциального диагноза типов СД и отмечено, что, несмотря на данные последних лет о наличии неиммунных форм СД в детском возрасте, абсолютное большинство детей с СД имеют СД1 [17]. В педиатрии проблемы

возникают при выявлении невысокой гипергликемии, часто обнаруживаемой случайно, в отсутствие клинических проявлений, когда речь может идти о ранней диагностике СД1 либо о мягкой манифестации заболевания, характерной для СД2 или MODY. В нашем исследовании в основную группу включены лица старше 18 лет, однако своевременная диагностика у пробанда позволяет провести обследование близких родственников и определить у них заболевание. По результатам нашей научной работы было показано, что у пациентов с MODY в 100% выявлены НУО у родственников первой линии родства.

Безусловно, СД1 и СД2 преобладают среди пациентов с данной нозологией. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями по СД применение технологии НМГ у пациентов с СД1 и СД2 рекомендовано для достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля, снижения риска гипогликемии (в том числе тяжелой) и ВГ, увеличения времени в целевом диапазоне, повышения качества жизни [18, 19]. Портативные системы НМГ и анализ ВГ активно используются для пациентов с данными типами СД. Так, в 2022 г. в Новосибирске проведено исследование ($n = 400$) у пациентов с СД1 от 18 до 65 лет на базис-болюсной инсулинотерапии, в ходе которого были рассчитаны индексы ВГ в ночные и дневные часы по данным НМГ [20]. Авторы обосновывают научную работу тем, что ВГ признана фактором риска сосудистых осложнений СД и гипогликемии, указывают на факт того, что в настоящее время мало известно о факторах, влияющих на ВГ у больных СД. Однако вовремя заподозрить редкие типы СД, к которым относится MODY, и определить правильную тактику лечения крайне важно. Данный аспект имеет высокое значение не только в эндокринологии, но и в акушерстве при ведении беременности у пациенток с MODY. В связи с этим необходима разработка методических рекомендаций по ведению женщин с MODY во время беременности и в раннем послеродовом периоде [21]. Поиск критериев для скрининга на MODY значительно облегчит работу генетических лабораторий. Кроме того, необходима разработка и внедрение обучающих программ для врачей и пациентов по использованию устройств НМГ, а также интерпретации данных, полученных при НМГ [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время подходы к управлению СД должны включать не только контроль гликемии, но и минимизацию рисков осложнений и уменьшение суточной ВГ, поскольку высокая ВГ – это самостоятельный фактор риска возникновения осложнений СД. Поэтому такие показатели, как терапевтическая мишень, важны для пациентов с различными типами СД. Используя НМГ при ведении лиц молодого возраста с различными типами СД, мы можем провести углубленный анализ ВГ и скорректировать лечение, помогая снизить риск осложнений СД и повысить качество жизни пациентов. 

Поступила / Received 20.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2023
Принята в печать / Accepted 10.04.2023

Список литературы / References

1. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):20–27. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>.
Kuraeva T.L., Zilberman L.I., Titovich E.V., Peterkova V.A. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>.
2. Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A., Szadkowska A., Skala-Zamorowska E., Deja G. et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia*. 2012;55(10):2631–2635. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2621-2>.
3. Stride A., Shields B., Gill-Carey O., Chakera A.J., Colclough K., Ellard S., Hattersley A.T. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia*. 2014;57(1):54–56. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3075-x>.
4. Heuvel-Borsboom H., de Valk H.W., Losekoot M., Westerink J. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *Neth J Med*. 2016;74(5):193–200. Available at: <https://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=1716>.
5. Воевода М.И., Шахтштейнер Е.В., Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Воропаева О.Д., Иваношук Д.Е. и др. Молекулярная генетика и клиника MODY диабета. Новосибирск: Сибирское отделение РАН; 2017. 164 с.
Voevoda M.I., Shakhshneider E.V., Ryamar O.D., Ovsyannikova A.K., Voropaeva O.D., Ivanoshchuk D.E. *Molecular genetics and clinic of MODY diabetes*. Novosibirsk: Siberian Branch of RAS; 2017. 164 p. (In Russ.)
6. Hattersley A., Bruining J., Shield J., Njolstad P., Donaghue K.C. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(Suppl. 12):33–42. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00571.x>.
7. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю., Балутина О.В. Мутации в гене HNF1A как причина сахарного диабета MODY3: описание клинического наблюдения. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(2):180–185. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-021>.
Demidova T.Yu., Gritskovich E.Yu., Balutina O.V. Mutations in the HNF1A gene as a cause of MODY3: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(2):180–185. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-021>.
8. Овсянникова А.К., Рябец М.В., Рымар О.Д. Возможности использования непрерывного мониторинга гликемии для оценки эффективности проводимой терапии у лиц с MODY-диабетом. *Медицинский совет*. 2020;(7):26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-26-31>.
Ovsyannikova A.K., Ryabets M.V., Ryamar O.D. Possibilities of using continuous glycemic monitoring to assess the effectiveness of therapy in patients with MODY-diabetes. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(7):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-26-31>.
9. Петеркова В.А., Аметов А.С., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Лаптев Д.Н., Черникова Н.А. Резолюция научно-консультативного совета «Применение технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля». *Сахарный диабет*. 2021;24(2):185–192. <https://doi.org/10.14341/DM12753>.
Peterkova V.A., Ametov A.S., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Laptev D.N., Chernikova N.A. The Scientific Advisory board resolution: Implementation of intermittently scanned Continuous Glucose monitoring in clinical practice to improve glycemic control. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):185–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12753>.
10. Тарасов Ю.В., Филиппов Ю.И., Борисова Е.А., Федорова Е.А., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Технологии непрерывного мониторинга гликемии: успехи и перспективы. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(4):54–72. <https://doi.org/10.14341/probl201561454-72>.
Tarasov Yu.V., Filippov Yu.I., Borisova E.A., Fedorova E.A., Mayorov A.Yu., Shestakova M.V. Continuous glucose monitoring technologies: state of the art and future perspectives in view of artificial pancreas. *Problems of Endocrinology*. 2015;61(4):54–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201561454-72>.
11. 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;25(1):89–94. <https://doi.org/10.14341/DM12807>.
Sechko E.A., Kuraeva T.L., Andrianova E.A., Zilberman L.I., Emelyanov A.O., Laptev D.N., Bezlepina O.B. MODY caused by a mutation in the insulin gene. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):89–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12807>.
12. Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е., Малиевский О.А., Тюльпаков А.Н. Сахарный диабет типа MODY3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(1):51–56. <https://doi.org/10.14341/probl201460151-56>.
Zubkova N.A., Arbat'skaya N.Yu., Petrayaikina E.E., Malievskiy O.A., Tjulpakov A.N. Type 3 form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Problems of Endocrinology*. 2014;60(1):51–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl201460151-56>.
13. Лобанова К.Г., Титова В.В., Долгова К.С. Трудности дифференциальной диагностики MODY. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(6):372–376. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-372-376>.
Lobanova K.G., Titova V.V., Dolgova K.S. Maturity-onset diabetes of the young: difficult differential diagnosis. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(6):372–376. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-372-376>.
14. Суплотова Л.А., Судницына А.С., Романова Н.В., Шестакова М.В. Время нахождения в целевом диапазоне гликемии – инструмент оценки качества гликемического контроля при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):282–290. <https://doi.org/10.14341/DM12703>.
Suplotova L.A., Sudnitsyna A.S., Romanova N.V., Shestakova M.V. Time in range is a tool for assessing the quality of glycemic control in diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):282–290. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12703>.
15. Овсянникова А.К., Шахтштейнер Е.В., Иваношук Д.Е., Воевода М.И., Рымар О.Д. Течение GSK-MODY диабета у лиц старше 18 лет: данные проспективного наблюдения. *Сахарный диабет*. 2021;24(2):133–140. <https://doi.org/10.14341/DM12319>.
Ovsyannikova A.K., Shakhshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Voevoda M.I., Ryamar O.D. GSK-MODY diabetes course in persons over 18 years of age: prospective observation. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):133–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12319>.
16. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Кудайбергенова И.О., Юсупов Ф.А. Диагностика и лечение моногенных форм сахарного диабета: в фокусе MODY-диабет. *Архив внутренней медицины*. 2022;12(6):430–437. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-6-430-437>.
Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Murkamilova Z.A., Fomin V.V., Kudaibergenova I.O., Yusupov F.A. Diagnosis and Treatment of Monogenic Forms of Diabetes Mellitus: Focus on Mody-Diabetes. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2022;12(6):430–437. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-6-430-437>.
17. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2011;14(1):20–27. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>.
Kuraeva T.L., Zilberman L.I., Titovich E.V., Peterkova V.A. Genetics of monogenic forms of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2011;14(1):20–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6246>.
18. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю. и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(S1):42–114. <https://doi.org/10.14341/DM202015>.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Nikonova T.V., Sukhareva O.Yu. et al. Clinical guidelines. Type 1 diabetes mellitus in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(S1):42–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM202015>.
19. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(S2):1–105. <https://doi.org/10.14341/DM202025>.
Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R. et al. Clinical guidelines. Type 2 diabetes mellitus in adults. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(S2):1–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM202025>.
20. Климонтов В.В., Семенова Ю.Ф., Корбут А.И. Факторы, ассоциированные с высокой вариабельностью гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2022;25(4):347–357. <https://doi.org/10.14341/DM12888>.
Klimontov V.V., Semenova Yu.F., Korbut A.I. Factors associated with high glucose variability in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):347–357. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12888>.
21. Беляева И.А., Овсянникова А.К., Рымар О.Д. Роль сахарного диабета типа MODY в структуре гестационного сахарного диабета. *Доктор.Ру*. 2021;20(11):68–72. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-68-72>.
Belyaeva I.A., Ovsyannikova A.K., Ryamar O.D. Maturity-onset diabetes of the young and the structure of gestational diabetes mellitus. *Doctor.Ru*. 2021;20(11):68–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-11-68-72>.
22. Петеркова В.А., Аметов А.С., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Лаптев Д.Н., Черникова Н.А. Резолюция научно-консультативного совета «Применение технологии непрерывного мониторинга глюкозы с периодическим сканированием в достижении гликемического контроля». *Сахарный диабет*. 2021;24(2):185–192. <https://doi.org/10.14341/DM12753>.
Peterkova V.A., Ametov A.S., Mayorov A.Yu., Galstyan G.R., Laptev D.N., Chernikova N.A. The Scientific advisory board resolution: implementation of intermittently scanned continuous glucose monitoring in clinical practice to improve glycemic control. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):185–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12753>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.К. Овсянникова, О.Д. Рымар**
 Концепция и дизайн исследования – **А.К. Овсянникова**
 Написание текста – **А.К. Овсянникова**
 Сбор и обработка материала – **А.К. Овсянникова, А.О. Антонова**
 Обзор литературы – **М.В. Дудина, А.О. Антонова, Р.Б. Галенок**
 Перевод на английский язык – **М.В. Дудина, Р.Б. Галенок**
 Анализ материала – **А.К. Овсянникова**
 Статистическая обработка – **А.К. Овсянникова**
 Редактирование – **А.К. Овсянникова**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **О.Д. Рымар**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alla K. Ovsyannikova, Oksana D. Ryamar**
 Study concept and design – **Alla K. Ovsyannikova**
 Text development – **Alla K. Ovsyannikova**
 Collection and processing of material – **Alla K. Ovsyannikova, Anastasiya O. Antonova**
 Literature review – **Marina V. Dudina, Anastasiya O. Antonova, Regina B. Galenok**
 Translation into English – **Marina V. Dudina, Regina B. Galenok**
 Material analysis – **Alla K. Ovsyannikova**
 Statistical processing – **Alla K. Ovsyannikova**
 Editing – **Alla K. Ovsyannikova**
 Approval of the final version of the article – **Oksana D. Ryamar**

Информация об авторах:

Овсянникова Алла Константиновна, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1; aknikolaeva@bk.ru

Дудина Марина Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1; врач-эндокринолог, Городская клиническая поликлиника №1; 630099, Россия, Новосибирск, ул. Серебренниковская, д. 42; marina_5.95@mail.ru

Галенок Регина Борисовна, младший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1; rgalenok@gmail.com

Антонова Анастасия Олеговна, студент, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; 630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2; nastyaantonova4691@gmail.com

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., главный научный сотрудник с возложением обязанностей заведующего лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН; 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богатова, д. 175/1; orymar23@gmail.com

Information about the authors:

Alla K. Ovsyannikova, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of RAS; 175/1, Boris Bogatov St., Novosibirsk, 630089, Russia; aknikolaeva@bk.ru

Marina V. Dudina, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of RAS; 175/1, Boris Bogatov St., Novosibirsk, 630089, Russia; Endocrinologist, City Clinical Polyclinic No. 1; 42, Serebrennikovskaya St., Novosibirsk, 630099, Russia; marina_5.95@mail.ru

Regina B. Galenok, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of RAS; 175/1, Boris Bogatov St., Novosibirsk, 630089, Russia; rgalenok@gmail.com

Anastasiya O. Antonova, Student, Novosibirsk National Research State University; 2, Pirogov St., Novosibirsk, 630090, Russia; nastyaantonova4691@gmail.com

Oksana D. Ryamar, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher with the Assignment of the Duties of the Head of the Laboratory of Clinical Population and Preventive Studies of Therapeutic and Endocrine Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of RAS; 175/1, Boris Bogatov St., Novosibirsk, 630089, Russia; orymar23@gmail.com