



Интегративный клинико-геномный анализ моноаллельной патогенной субституции p.Thr228Met гена *GCK* как нозологического маркера сахарного диабета 3-го типа (MODY 2) с фенотипом умеренной стабильной гипергликемии и сохранным секреторным потенциалом β -клеток

С.М. Юрин[✉], Д.А. Апальков, Т.А. Миненкова, Н.С. Разинькова, А.В. Серёжкина

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

[✉]yurinsvyat@gmail.com

Аннотация

Моногенные формы сахарного диабета, объединяемые в группу MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), представляют собой редкие генетически детерминированные варианты заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования, манифестирующие в молодом возрасте при сохранной секреции инсулина и отсутствии аутоиммунных маркеров. Одним из наиболее изученных подтипов является глюкокиназоассоциированный сахарный диабет (MODY 2), обусловленный мутациями в гене *GCK*, кодирующем фермент глюкокиназу – ключевой сенсор глюкозы β -клеток поджелудочной железы. Генетически верифицированные случаи MODY 2 характеризуются стабильным течением, мягкой гипергликемией и низким риском сосудистых осложнений, что требует дифференцированного терапевтического подхода.

Цель. Представить клинико-геномную характеристику пациента с гетерозиготной патогенной субституцией p.Thr228Met гена *GCK*, определяющей развитие сахарного диабета 3-го типа (MODY 2), и проанализировать особенности фенотипа в контексте метаболической и наследственной предрасположенности.

Материалы и методы. Проведен анализ клинического случая пациента мужского пола 20 лет с ранней манифестацией гипергликемии, отрицательным анализом на аутоантитела к антигенам β -клеток и сохранной секрецией С-пептида. Выполнено молекулярно-генетическое исследование панели «Сахарный диабет – гиперинсулинизм» методом массового параллельного секвенирования (Illumina; покрытие >99%), выявившее патогенный вариант с.683C>T (p.Thr228Met) в гетерозиготном состоянии. Данные интерпретированы с учетом критериев ACMG и отечественных рекомендаций.

Заключение. Гетерозиготная мутация p.Thr228Met гена *GCK* определяет устойчивый фенотип умеренной гипергликемии при сохранной функции β -клеток, соответствующий клиническому варианту MODY 2. Диагностическая верификация моногенного диабета посредством секвенирования является ключевым элементом персонализированного подхода, позволяющим избежать необоснованной интенсификации терапии и оптимизировать метаболический контроль.

Ключевые слова: сахарный диабет 3-го типа, MODY 2, *GCK*, глюкокиназа, p.Thr228Met, моногенный диабет, молекулярная диагностика, клинический случай.

Для цитирования: Юрин С.М., Апальков Д.А., Миненкова Т.А., Разинькова Н.С., Серёжкина А.В. Интегративный клинико-геномный анализ моноаллельной патогенной субституции p.Thr228Met гена *GCK* как нозологического маркера сахарного диабета 3-го типа (MODY 2) с фенотипом умеренной стабильной гипергликемии и сохранным секреторным потенциалом β -клеток. *Клинический разбор в общей медицине*. 2025; 6 (10): 39–42. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00691

Integrative clinicogenomic analysis of the monoallelic pathogenic substitution p.Thr228Met in the *GCK* gene as a nosological marker of type 3 diabetes (MODY 2) with a phenotype of moderate stable hyperglycemia and preserved β -cell secretory capacity

Svyatoslav M. Yurin[✉], Dmitry A. Apalkov, Tatiana A. Minenkova, Natalia S. Razinkova, Alexandra V. Serezhkina

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

[✉]yurinsvyat@gmail.com

Abstract

Monogenic forms of diabetes mellitus, collectively classified as MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), represent rare, genetically determined variants of the disease with an autosomal dominant inheritance pattern, typically manifesting at a young age while maintaining preserved insulin secretion and the absence of autoimmune markers. One of the most well-characterized subtypes is glucokinase-associated diabetes (MODY 2), caused by mutations in the *GCK* gene encoding glucokinase – a key glucose sensor of pancreatic β -cells. Genetically verified cases of MODY 2 are characterized by a stable clinical course, mild hyperglycemia, and a low risk of vascular complications, which necessitates a differentiated therapeutic strategy.

Aim. To present the clinico-genomic characterization of a patient carrying a heterozygous pathogenic p.Thr228Met substitution in the *GCK* gene, determining the development of type 3 diabetes (MODY 2), and to analyze the phenotypic features in the context of metabolic and hereditary predisposition.

Materials and methods. A clinical case of a 20-year-old male with early-onset hyperglycemia, negative autoantibodies to β -cell antigens, and preserved C-peptide secretion was analyzed. Molecular genetic testing using the “Diabetes–Hyperinsulinism” gene panel was performed by next-generation sequencing (Illumina platform, >99% target coverage), revealing a pathogenic c.683C>T (p.Thr228Met) variant in a heterozygous state. The data were interpreted in accordance with ACMG standards and national guidelines.

Conclusions. The heterozygous p.Thr228Met mutation in the *GCK* gene defines a stable phenotype of moderate hyperglycemia with preserved β -cell function, consistent with the clinical variant of MODY 2. Molecular genetic verification of monogenic diabetes via sequencing is a key component of personalized medicine, allowing clinicians to avoid unwarranted therapy intensification and to optimize metabolic control.

Keywords: type 3 diabetes, MODY 2, *GCK*, glucokinase, p.Thr228Met, monogenic diabetes, molecular diagnostics, clinical case.

For citation: Yurin S.M., Apalkov D.A., Minenkova T.A., Razinkova N.S., Serezhkina A.V. Integrative clinicogenomic analysis of the monoallelic pathogenic substitution p.Thr228Met in the *GCK* gene as a nosological marker of type 3 diabetes (MODY 2) with a phenotype of moderate stable hyperglycemia and preserved β -cell secretory capacity. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (10): 39–42 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00691

Сахарный диабет 3-го типа (MODY 2), ассоциированный с мутациями в гене *GCK*, представляет собой одну из наиболее изученных, но при этом нередко недодиагностируемых форм моногенного диабета, характеризующуюся стабильной гипергликемией умеренной степени при сохранной инсулинсекреторной функции β -клеток и отсутствии аутоиммунных маркеров повреждения островкового аппарата [1–4]. С точки зрения нозологической классификации данный вариант относится к группе аутосомно-доминантных форм диабета молодого возраста, включающей, по современным данным, не менее 14 молекулярно-генетически верифицированных подтипов, обусловленных патогенными вариантами в различных регуляторных локусах β -клеточного метаболизма и инсулиногенеза [3, 5, 6].

Фенотипические проявления MODY 2 определяются первичным нарушением глюкозочувствительности β -клеток вследствие дисфункции глюкокиназы – фермента, катализирующего фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат и функционирующего в качестве «глюкозного сенсора» [5, 6]. Мутации в гене *GCK* приводят к сдвигу пороговой чувствительности β -клеток к глюкозе в сторону повышения, что вызывает компенсаторное смещение равновесного уровня гликемии и формирование состояния персистирующей гипергликемии низкой интенсивности [7]. При этом секреция инсулина сохраняется, уровень С-пептида соответствует нормальным или слегка сниженным значениям, а структурная целостность β -клеточного пула не нарушена, что отличает MODY 2 от классических форм сахарного диабета 1-го и 2-го типа [8].

Эпидемиологически MODY 2 встречается приблизительно в 20–30% всех случаев моногенных форм диабета, однако вследствие фенотипического сходства с легкими вариантами диабета 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе он нередко остается нераспознанным [9]. Средний возраст манифестации заболевания варьирует от раннего детства до юношеского периода, при этом клинические проявления минимальны: гипергликемия натощак обычно не превышает 7,5 ммоль/л, а уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) колеблется в пределах 6–7,5% [2, 7–9].

Молекулярно-генетические исследования выявили более 600 различных патогенных вариантов в гене *GCK*, включая миссенс-, нонсенс- и сплайсинг-мутации, а также малые делеции и инсерции [1]. Среди них замена p.Thr228Met (rs80356655), локализованная в 7-м

экзоне гена, относится к числу наиболее патогенных и консервативных, затрагивая функционально значимую область, участвующую в конформационной стабилизации фермента [10]. Мутация нарушает аффинность глюкокиназы к глюкозе, снижая скорость катализируемой реакции, что проявляется в сдвиге «установочной точки» метаболического сенсора и клинической стабилизации умеренной гипергликемии [6, 8, 10–12].

Патогенетическая концепция MODY 2 базируется на принципе «метаболической перенастройки» β -клетки, при которой происходит адаптация ее секреторного ответа к повышенному порогу гликемического раздражения. Отсутствие прогрессирования гипергликемии и минимальная вероятность сосудистых осложнений определяют благоприятный прогноз заболевания [2, 9]. В отличие от инсулинзависимых форм диабета, фармакотерапия при MODY 2, как правило, не требуется; базисными являются диетические рекомендации и контроль углеводного обмена [2, 5, 11, 12]. С другой стороны, своевременная молекулярная верификация имеет ключевое значение для исключения ошибочной инсулинотерапии и предотвращения гипогликемических состояний [2, 4].

Современные диагностические стандарты предполагают обязательное применение секвенирования нового поколения (NGS) в составе панелей, охватывающих гены *GCK*, *HNF1A*, *HNF4A*, *KCNJ11* и др. Интерпретация выявленных вариантов должна осуществляться в соответствии с критериями Американского колледжа медицинской генетики (American College of Medical Genetics, ACMG) и национальными руководствами, что обеспечивает воспроизводимость результатов и клиническую валидацию патогенности мутаций [2, 5–8, 11].

Глюкокиназоассоциированный сахарный диабет 3-го типа (MODY 2) представляет собой модель моногенного метаболического расстройства с четко определенным молекулярным субстратом и уникальной клинико-биохимической характеристикой. Исследование таких случаев не только расширяет понимание механизмов регуляции гликемии, но и служит основой для формирования парадигмы персонализированной эндокринологии, ориентированной на генетическую идентичность пациента и оптимизацию лечебной стратегии.

Клинический случай

В специализированное эндокринологическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

поступил пациент З., 20 лет, с направительным диагнозом «сахарный диабет неуточненного типа» для углубленной дифференциальной диагностики формы заболевания и определения дальнейшей терапевтической тактики. По данным анамнеза, впервые повышение уровня глюкозы натощак до 7,1 ммоль/л было зарегистрировано в возрасте 6 лет при проведении планового обследования, что сопровождалось нормальными показателями постпрандиальной гликемии и отсутствием клинических признаков декомпенсации углеводного обмена. В течение последующих лет уровень гликемии оставался умеренно повышенным, не превышая 7,5 ммоль/л, при этом эпизодов кетоацидоза, выраженной полиурии, полидипсии или потери массы тела не наблюдалось.

Анамнез жизни не отягощен: перенес тонзиллэктомию (2013) и варикоцелэктомию (2023), аллергический и эпидемиологический анамнез без особенностей. Наследственность отягощена по линии обоих родителей: сахарный диабет 2-го типа у прабабушек, что указывает на возможную межпоколенную трансмиссию метаболических нарушений по аутосомно-доминантному типу. Вредные привычки отсутствуют, физическая активность достаточная.

При первичном осмотре состояние пациента удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, масса тела 70 кг, рост 185 см, индекс массы тела 20,4 кг/м², что соответствует норме. Гемодинамические показатели стабильны, артериальное давление 118/72 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 72 уд/мин. Объективно признаков липодистрофии, ксантоматозных высыпаний, микроангиопатических проявлений или диабетической нейропатии не выявлено.

По данным лабораторного обследования уровень HbA_{1c} составил 6,6% (IFCC – 49 ммоль/моль), средняя гликемия по eAG – 7,9 ммоль/л. Концентрация С-пептида – 0,86 нг/мл (при норме 0,73–4,37), что указывает на сохранную секреторную функцию β-клеток. Анализы на антитела к GAD, IA2, IAA и ICA – отрицательные, что исключает аутоиммунную природу заболевания. Уровень креатинина – 102,3 мкмоль/л, показатели печеночных ферментов и липидного профиля – в пределах физиологической нормы.

Для уточнения этиологии гипергликемии проведено молекулярно-генетическое исследование панели «Сахарный диабет – гиперинсулинизм» методом массового параллельного секвенирования (Illumina, 2×150 п.о.). Средняя глубина покрытия – 156, процент целевых нуклеотидов с эффективным покрытием >10х – 99%. Обнаружен ранее описанный патогенный вариант с.683C>T (p.Thr228Met) в 7-м экзоне гена GSK (NM_000162.5) в гетерозиготном состоянии, зарегистрированный в базе ClinVar (rs80356655) и аннотированный как клинически значимый для MODY 2. Данный вариант отсутствует в популяционных базах gnomAD v3.1.2 и локализован в высококонсервативном кодоне, что свидетельствует о его функциональной значимости.

Пациент получал терапию производными сульфонилмочевины (гликлазид МВ) и ингибиторами SGLT2 (эмпаглифлозин), однако на фоне лечения наблюдались ухудшение гликемического контроля и эпизоды дискомфорта, что привело к самостоятельной отмене препаратов. После отмены гипогликемизирующей терапии и коррекции питания показатели гликемии стабилизировались в пределах 5,0–10,0 ммоль/л, уровень HbA_{1c} снизился до 6,9%. Эти данные указывают на неэффективность стимуляции секреции инсулина при MODY 2, что подтверждает метаболическую автономность данного варианта диабета и отсутствие необходимости в медикаментозном вмешательстве.

По результатам консилиума установлен клинический диагноз: «Сахарный диабет 3-го типа (MODY 2), обусловленный гетерозиготной мутацией p.Thr228Met гена GSK, без осложнений (E13.9 по МКБ-10)». Рекомендованы диетотерапия с ограничением легкоусвояемых углеводов, ежедневный самоконтроль гликемии, мониторинг HbA_{1c} каждые 3 мес, ежегодное обследование на предмет наличия диабетических осложнений и динамическое наблюдение у эндокринолога.

Обсуждение

Представленный случай иллюстрирует классический фенотип глюкокиназоассоциированного сахарного диабета 3-го типа (MODY 2) – редкой формы моногенного диабета, характеризующейся стабильной умеренной гипергликемией при отсутствии признаков аутоиммунного β-клеточного повреждения и сохранной секрецией инсулина. Генетическая верификация патогенного варианта p.Thr228Met гена GSK позволила однозначно идентифицировать нозологическую принадлежность заболевания и исключить ошибочную трактовку его как диабета 1-го или 2-го типа. Патогенетически обнаруженная замена аминокислоты треонина на метионин в позиции 228 нарушает конформационную динамику каталитического домена глюкокиназы, снижая ее аффинность к глюкозе и повышая порог стимуляции секреции инсулина. Это ведет к формированию состояния компенсированной гипергликемии без тенденции к декомпенсации и без выраженных сосудистых осложнений. Клиническая стабильность, отсутствие кетоацидоза и минимальные метаболические отклонения позволяют рассматривать MODY 2 как доброкачественную форму диабета, требующую индивидуализированного подхода без фармакологической нагрузки.

С диагностической точки зрения данный случай подчеркивает важность включения молекулярно-генетического тестирования в алгоритм обследования молодых пациентов с гипергликемией, отрицательными результатами анализа на аутоантитела и сохранным уровнем С-пептида. Геномная стратификация диабета не только обеспечивает корректное определение нозологической формы, но и позволяет избежать назначения нецелесообразной терапии, снизить риск ятрогенных осложнений и оптимизировать долгосрочное ведение пациента.

Заключение

Описанный клинический пример демонстрирует значение интегративного клинко-геномного анализа как ключевого инструмента персонализированной эндокринологии. Генетическая верификация варианта p.Thr228Met в гене *GCK* подтверждает роль молекулярных технологий в формировании новой парадигмы диагностики и лечения сахарного диабета, ориентированной не на симптоматику, а на фундаментальные механизмы патогенеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Froguel P, Zouali H, Vionnet N et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328(10):697-702. DOI: 10.1056/NEJM199303113281005
2. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn ALS et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care* 2015;38(7):1383-92. DOI: 10.2337/dci14-2769
3. Richards S, Aziz N, Bale S et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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):405-24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
4. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA* 2014;311(3):279-86. DOI: 10.1001/jama.2013.283980
5. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C et al. Update on mutations in glucokinase (*GCK*), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 2009;30(11):1512-26. DOI: 10.1002/humu.21110
6. Mantovani V, Salardi S, Cerreta V et al. Identification of eight novel glucokinase mutations in Italian children with maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat* 2003;22(4):338. DOI: 10.1002/humu.9179
7. López AP, de Dios A, Chiesa I et al. Analysis of mutations in the glucokinase gene in people clinically characterized as MODY2 without a family history of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;118:38-43. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.04.057
8. Gloyn AL. Glucokinase (*GCK*) mutations in hyper- and hypoglycemia: maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemia of infancy. *Hum Mutat* 2003;22(5):353-62. DOI: 10.1002/humu.10277
9. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS et al. Monogenic diabetes: from genetic insights to population-based precision in care. Reflections from a *Diabetes Care* editors' expert forum. *Diabetes Care* 2020;43(12):3117-28. DOI: 10.2337/dci20-0065
10. Tinto N, Zagari A, Capuano M et al. Glucokinase gene mutations: structural and genotype-phenotype analyses in MODY children from South Italy. *PLoS One* 2008;3(4):e1870. DOI: 10.1371/journal.pone.0001870
11. Abu Aql Y, Alnesf A, Aigha II et al. Glucokinase (*GCK*) in diabetes: from molecular mechanisms to disease pathogenesis. *Cell Mol Biol Lett* 2024;29(1):120. DOI: 10.1186/s11658-024-00640-3
12. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in *HNF1A*, *HNF4A*, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(10):4055-62. DOI: 10.1210/jc.2013-1279

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юрин Святослав Максимович – студент 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: yurinsvyat@gmail.com; ORCID: 0009-0007-1593-9722

Апальков Дмитрий Александрович – студент 5-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: apalkov_246@mail.ru; ORCID: 0009-0006-1827-7595.

Миненкова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-5099-4734.

Разинькова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID ID: 0000-0001-7711-8865.

Серёжкина Александра Владимировна – ассистент каф. педиатрии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498.

Поступила в редакцию: 10.10.2025

Поступила после рецензирования: 13.10.2025

Принята к публикации: 16.10.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Svyatoslav M. Yurin – 5th year Student, KSMU. E-mail: yurinsvyat@gmail.com; ORCID: 0009-0007-1593-9722

Dmitry A. Apalkov – 5th year Student, KSMU. E-mail: apalkov_246@mail.ru; ORCID: 0009-0006-1827-7595

Tatiana A. Minenkova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., KSMU. E-mail: minenkovata@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5099-4734

Natalia S. Razinkova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., KSMU. E-mail: nrazin79@ya.ru; ORCID ID: 0000-0001-7711-8865

Alexandra V. Serezhkina – Assistant, KSMU. E-mail: aleksandra.ykv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0283-2498

Received: 10.10.2025

Revised: 13.10.2025

Accepted: 16.10.2025