

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК • CLINICAL CASE

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2024.— № 2—3.— С. 25—29.

# Неонатальний цукровий діабет, спричинений мутацією гена *INS* (клінічний випадок)



О.К. Колоскова<sup>1</sup>, Н.М. Крецу<sup>1</sup>, Т.М. Крецу<sup>2</sup>,  
В.П. Дмитрук<sup>2</sup>, М.І. Костів<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет, Чернівці

<sup>2</sup> ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», Чернівці

Неонатальний цукровий діабет (НЦД) є рідкісним генетичним захворюванням, яке вражає 1 з 90 000 до 160 000 народжених живими. НЦД визначається наявністю тяжкої гіперглікемії, пов'язаної з недостатньою кількістю або відсутністю циркулюючого інсуліну, яка виникає переважно у віці до 6 міс і рідко — у віці від 6 міс до 1 року. На основі тривалості інсулінозалежності описано два основних типи захворювання: транзиторний неонатальний діабет, який становить 50–60 % випадків і зазвичай зникає до 18-місячного віку, і перманентний неонатальний діабет, який менш поширений і за визначенням не переходить у ремісію. Немовлята з НЦД можуть мати нечіткі клінічні прояви, які можуть варіювати від безсимптомної гіперглікемії до полідипсії, затримки розвитку, блювання, дратівливості або гострих станів із розвитком важкого зневоднення, судомами, кетоацидозом. Прогноз захворювання чітко залежить від тяжкості гіперглікемії і швидкості розпізнавання хвороби та призначення лікування. Саме раннє з'ясування молекулярної етіології за допомогою генетичного тестування має першочергове значення, тому воно показано у всіх випадках діабету, діагностованого у віці до 12 міс. Мутація гена *INS* є другою за поширеністю причиною діабету на першому році життя.

У статті наведено клінічний випадок щодо клініко-параклінічних та молекулярно-генетичних особливостей перебігу неонатального цукрового діабету, викликаного мутацією гена *INS*. На основі наведеного випадку показано необхідність комплексного підходу до обстеження дітей з підозрою на неонатальний цукровий діабет з метою верифікації варіантів нозології, формування персоналізованої тактики лікування, визначення прогнозу та забезпечення високого рівня медико-генетичного консультування в подальшому.

**Ключові слова:** неонатальний цукровий діабет, молекулярно-генетичне дослідження.

Неонатальний цукровий діабет (НЦД) є рідкісним генетичним захворюванням, яке вражає 1 із 90 000–160 000 народжених живими. Генетичні причини неонатального діабету та діабету з раннім початком відрізняються залежно від географії, походження та кровної спорідненості. Неонатальний цукровий діабет характеризується наявністю тяжкої гіперглікемії, пов'язаної з недо-

статньою кількістю або відсутністю циркулюючого інсуліну, що виникає переважно у віці до 6 міс, рідко — у віці від 6 міс до 1 року [5].

Завдяки широкому впровадженню молекулярної діагностики уявлення про етіологію та патогенез НЦД кардинальним чином змінилося. Раніше його розглядали як варіант діабету 1 типу, що маніфестує в ранньому віці. Однак проведені протягом остан-

ніх десятиліть дослідження продемонстрували, що НЦД є не автоімунним захворюванням, а результатом множинних мутацій у різних генах [12]. Захворювання пояснюють двома основними групами механізмів: вадою розвитку підшлункової залози або аномальною функцією β-клітин підшлункової залози, які секретують інсулін. Більшість випадків є моногенними, 80–90 % уражених осіб мають патогенний варіант в одному із близько 20 генів. Етіологія діабету внаслідок цих варіантів гена зумовлена зміною синтезу або секреції інсуліну (*KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*, *GCK*, *SLC2A2*, *SLC19A2*, *RFX6*), дисгенезією підшлункової залози (*PDX1*, *PTF1A*, *HNF1B*, *RFX6*, *GATA4*, *GATA6*, *GLIS3*, *NEUROG3*, *NEU*) та/або пошкодженням β-клітин (*INS*, *EIF2*, *AK3*, *IER3IP1*, *FOXP3*, *WFS1*) [2], незначна частина випадків неонатального діабету є ідіопатичними [6]. Недавні дослідження показали, що діабет у більшості пацієнтів, у яких діагностовано постійний НЦД до 6-місячного віку, імовірно, не є автоімунним за природою та спричинений мутацією в гетерозиготному або гомозиготному стані в одному з можливих генів, зокрема мутацією в генах *KCNJ11* і *ABCC8*, що кодують дві білкові субодиниці (Kir6.2 і SUR1 відповідно) АТФ-чутливого калієвого каналу, і в гені *INS*, що кодує інсулін, що є найпоширенішими причинами [15, 16]: на їхню частку припадало 31 % (*KCNJ11*), 12 % (*INS*) і 10 % (*ABCC8*) випадків у великій когорті Exeter [3]. Генетична основа транзиторного діабету також була визначена з аномаліями хромосоми 6q24, що становлять понад 70 % випадків, і мутаціями в гені *KCNJ11* або *ABCC8* у близько 25 % випадків [4]. Визначення основної генетичної причини сприяло поліпшенню лікування пацієнтів із НЦД, спричиненим мутацією в гені *KCNJ11* або *ABCC8*, оскільки цих пацієнтів часто можна ефективно лікувати пероральною терапією сульфонілсечовини, а не інсуліном, зі значним поліпшенням глікемічного контролю та якості життя [14].

Залежно від перебігу виділяють дві основні форми захворювання: транзиторний НЦД (transient neonatal diabetes mellitus (TNDM)) і перманентний НЦД (permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM)), які відрізняються за тривалістю інсулінозалежності на ранніх стадіях захворювання. Проте немає жодних клінічних ознак, за якими можна було б визначити, чи буде у новонародженого з цукровим діабетом (але без інших дисморфічних ознак) постійний чи тимчасовий перебіг захворювання. TNDM — це порушення вироблення інсуліну, яке поступово зникає постнатально і становить від 50 до 60 % випадків неонатального діабету. Зазвичай спостерігається затримка внутрішньоутробного розвитку: діти народжуються з меншою масою тіла порівняно з такою, що відповідає терміну гестації (< 2 перцентилей). Високий ступінь внутрішньоутробної затримки значною мірою пов'язаний із визначальною роллю інсуліну в

ембріональному рості, особливо протягом останнього триместру вагітності. Вироблення інсуліну недостатнє, що потребує екзогенної інсулінотерапії [11]. Антитіла до острівцевих клітин при цьому фенотипі не визначаються, асоціація з гаплотипами генів *HLA* класу II, характерними для цукрового діабету 1 типу, відсутня. Більшість пацієнтів одужують протягом року, але в деяких спостерігається стійка непереносність глюкози та/або рецидив діабету в пізньому дитинстві або дорослому віці. Хоча ці рецидиви зазвичай відповідають неавтоімунному діабету 1 типу, залишається незрозумілим, чи є вони причиною дефіциту інсуліну та/або інсулінорезистентності [13].

Перманентний НЦД трапляється дещо рідше, ніж транзиторна форма захворювання, розвивається в неонатальний період і ніколи не проходить стадії інсулінонезалежності. На відміну від новонароджених із TNDM при PNDM секреція інсуліну підшлунковою залозою ніколи не відновлюється, хворі залишаються інсулінозалежними все життя.

Зміни в гені інсуліну (*INS*, OMIM \* 176730) є другою за поширеністю причиною постійного неонатального діабету [3]. Ген *INS* локалізується на короткому плечі хромосоми 11p15.5, складається з 3 екзонів (екзон 1 некодуючий) та двох інтронів. Другий екзон кодує сигнальний пептид, В-ланцюг та частину С-пептиду, третій екзон — залишок С-пептиду та А-ланцюг. Усі мутації в гені *INS* можна розділити на дві групи: успадковані за автосомно-домінантним (АТ) та автосомно-рецесивним типом (АР). Більшість — це гетерозиготні мутації, що впливають на структуру препроінсуліну, вони передаються автосомно-домінантним шляхом [16]. Аномальний проінсулін піддається деградації в ендоплазматичному ретикулумі (ЕР), що призводить до сильного стресу ЕР і загибелі β-клітин [9] (рисунок).

Останні дані свідчать про те, що мутації в гені *INS* не обов'язково призводять до загибелі β-клітин, а хронічний ЕР-стрес перешкоджає росту та розвитку β-клітин [1]. Пацієнти з мутаціями в гені *INS* можуть клінічно нагадувати пацієнтів із раннім початком діабету 1 типу. Хоча більшість випадків діагностують до віку 6 міс, повідомлялося про випадки, діагностовані у віці близько 12 міс. L.R. Letourneau та співавт. установили, що середній вік на момент встановлення діагнозу — 10 тиж [8].

Усі пацієнти із мутацією в гені *INS* потребують раннього початку терапії інсуліном, що, імовірно, знижує потребу в ендогенному виробництві інсуліну β-клітинами підшлункової залози, зменшуючи кількість неузгодженого проінсуліну, який виробляється та зберігається в ЕР. Цей ефект може зменшити загибель β-клітин і зберегти деяку кількість ендогенного виробництва інсуліну та загальну β-клітинну функцію [7].

Таким чином, НЦД слід розглядати в немовлят з інсулінозалежною гіперглікемією (з рівнем глю-

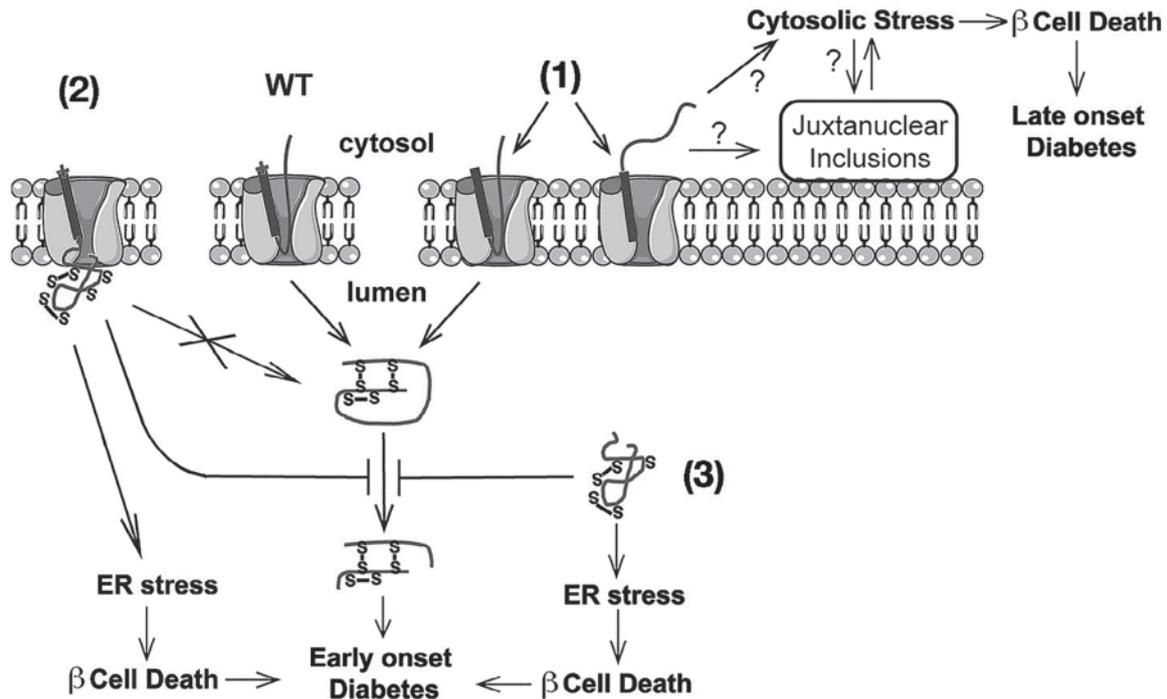


Рисунок. Мутації гена INS

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0098299714000764/>

кози в крові, що постійно перевищує 250 мг/дл (13,89 ммоль/л)), без альтернативної етіології. Неонатологи мають запідозрити діабет, якщо гіперглікемія зберігається понад 7–10 днів. Деякі літературні джерела також пропонують проводити генетичне тестування, якщо гіперглікемія зберігається після перших 2–3 тиж життя [10]. Однак пацієнтам із гострою екстремальною гіперглікемією (рівень глюкози в сироватці крові > 1000 мг/дл (55,56 ммоль/л)) без установленної причини слід негайно провести генетичне тестування незалежно від часу її маніфестації [7].

**Мета роботи** — на прикладі клінічного випадку з власної практики розширити знання лікарів-педіатрів та неонатологів щодо клініко-параклінічних особливостей перебігу НЦД. Дослідження виконані з дотриманням принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації. На проведення всіх клініко-параклінічних досліджень отримано поінформовану згоду батьків дитини.

*Дівчинка М.*, від другої вагітності, яка перебігала на тлі ЦД 1 типу в матері (хворіє з 11 міс). Перша вагітність закінчилась викиднем у перший триместр. Спадковість по лінії матері обтяжена цукровим діабетом 1 типу в її батька та дідуся. Пологи II, шляхом кесарева розтину в термін гестації 38 тиж. Дівчинка народилася з масою тіла 3120 г, довжина тіла — 50 см. Загальний стан дитини при народженні оцінено як задовільний. На 4-ту добу життя дитину виписано додому. Рівень глікемії на момент виписки становив 3,8–4,6 ммоль/л натще та до 6,0 ммоль/л через 2 год після годування. У подаль-

шому щомісяця дитину оглядали сімейний лікар та ендокринолог. Рівень глікемії був у межах норми. Перших 2 міс дитина перебувала на грудному вигодовуванні, надалі — на грудному вигодовуванні та високоадаптованій молочній суміші.

У віці 4 міс зі скаргами на потребу в частому прикладанні до грудей, виразний неспокій дитини матір звернулася до ендокринологічного відділення Чернівецької обласної дитячої клінічної лікарні, куди в подальшому дитину було госпіталізовано. Об'єктивно при госпіталізації: стан дитини середньої тяжкості з ознаками кетоацидозу та гіперглікемії. Дитина в свідомості. Запах ацетону у видихуваному повітрі. Тургор тканин знижений, гіперемія шкіри в ділянці зовнішніх статевих органів. Серцеві тони ритмічні, дещо приглушені. Над легенями — везикулярне дихання. Живіт м'який, помірно збільшений у розмірах, печінка виступала на 1,5 см із-під реберної дуги. Сечовиділення часте. Випорожнення — без особливостей. Маса тіла при госпіталізації — 5500 г, довжина тіла — 58 см.

Параклінічні методи обстеження: загальний аналіз крові: гемоглобін — 117 г/л, еритроцити — 4,0 Т/л, тромбоцити — 393 Г/л, лейкоцити — 6,7 Г/л, паличкоядерні нейтрофіли — 4 %, сегментоядерні нейтрофіли — 20 %, еозинофіли — 6 %, лімфоцити — 60 %, моноцити — 10 %. Рівень глікемії на момент госпіталізації — 23,8 ммоль/л. Загальний аналіз сечі: рівень глюкози — 2 %, кетонурія (++++).

Додаткові дослідження: рівень глікозильованого гемоглобіну — 8,2 %, С-пептиду — 0,87 нг/мл (норма — 0,81–3,85 нг/мл), антитіла до тирозинфосфа-

Таблиця  
Рівень глікемії під час перебування в стаціонарі, ммоль/л

| Година | 1-й забір | 2-й забір | 3-й забір | 4-й забір |
|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 08:00  | 11,2      | 10,0      | 10,5      | 10,3      |
| 11:00  | 16,4      | 14,0      | 14,1      | 9,6       |
| 13:00  | 10,4      | 14,8      | 11,7      | 13,1      |
| 17:00  | 12,4      | 12,4      | 12,7      | 10,3      |
| 19:00  | 11,3      | 13,1      | 12,2      | 14,0      |
| 21:30  | 17,6      | 18,0      | 18,0      | 11,5      |
| 02:00  | 12,1      | 10,0      | 11,7      | 12,5      |

тази (IA-2) — 3,13 Од/мл (норма < 28 Од/мл), антитіла до глютамінокислої декарбоксилази (GADA) — 5,38 Од/мл (норма < 17 Од/мл).

Динаміка рівня глікемії за період стаціонарного лікування наведена в таблиці.

На підставі даних досліджень встановлено клінічний діагноз: Цукровий діабет 1 типу, тяжка форма. Кетоацидоз середнього ступеня тяжкості. НЦД?

Проведене лікування: грудне вигодовування, догодовування високоадаптованими молочними сумішами, болюс-базисна інсулінотерапія (новорапід та протопан у дозі 4,5—5,0 Од/добу).

Конфлікту інтересів немає.

Джерела фінансування. Виконання цього дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О.К. Колоскова, Т.М. Крецу, Н.М. Крецу; збір та опрацювання матеріалу — Т.М. Крецу, В.П. Дмитрук, М.І. Костів; аналіз отриманих даних, написання тексту — О.К. Колоскова, Н.М. Крецу.

З огляду на дебют захворювання в 4-місячному віці та спадковий анамнез для уточнення діагнозу рекомендовано проведення молекулярно-генетичного тестування дитини та її матері. За результатами молекулярно-генетичного дослідження дівчинки в обох випадках виявлено мутацію гена *INS*, зокрема варіант с.94G>A (р.Gly32Ser) у гетерозиготному стані, що підтвердило діагноз НЦД. Оскільки мутація в гені *INS* найчастіше асоційована з перманентною формою НЦД, виконання генетичної діагностики дало змогу визначитися з тактикою лікування на користь продовження інсулінотерапії.

## Висновки

Неонатальний цукровий діабет — тяжка патологія ендокринної системи, яку діагностують у дітей перших місяців життя. Представлений клінічний випадок демонструє, що молекулярно-генетичне дослідження є невід'ємною складовою діагностики НЦД, що дає змогу верифікувати мутацію та провести диференційну діагностику між транзиторною та перманентною формами неонатального діабету, а також обрати персоналізовану терапію.

## ЛІТЕРАТУРА

- Balboa D, Saarimöki-Vire J, Borshagovski D, et al. Insulin mutations impair beta-cell development in a patient-derived iPSC model of neonatal diabetes. *Elife*. 2018;7:e38519. Published 2018 Nov 9. doi: 10.7554/eLife.38519.
- Dahl A, Kumar S. Recent advances in neonatal diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:355-64. Published 2020 Feb 12. doi: 10.2147/DMSO.S198932.
- 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):1034-42. doi: 10.2337/db07-1405.
- Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, et al. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood [published correction appears in *Diabetes*. 2008 Feb;57(2):523]. *Diabetes*. 2007;56(7):1930-7. doi: 10.2337/db07-0043.
- Globa E, Zelinska N, Johnson MB, Flanagan SE, De Franco E. Neonatal and early-onset diabetes in Ukraine: Atypical features and mortality. *Diabet Med*. 2023;40(5):e15013. doi: 10.1111/dme.15013.
- Johnson SR, McGown I, Oppermann U, Conwell LS, Harris M, Duncan EL. A novel *INS* mutation in a family with maturity-onset diabetes of the young: Variable insulin secretion and putative mechanisms. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):905-9. doi: 10.1111/pedi.12679.
- Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):41-59. doi: 10.1016/j.clp.2017.10.006.
- Letourneau LR, Carmody D, Wroblewski K, et al. Diabetes presentation in infancy: high risk of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2017;40(10):e147-e148. doi: 10.2337/dc17-1145.
- 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):653-61. doi: 10.2337/db09-1091.
- Ogilvy-Stuart AL, Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(2):F126-F131. doi: 10.1136/adc.2008.154716.
- Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 3:U131-U139. doi: 10.1530/eje.0.151u131.
- Petropoulos AC, Xudiyeva A, Ismaylova M. Congenital heart disease and maternal diabetes mellitus. *Int J Diabetes Clin Diagn*. 2016;3:118. doi: 10.15344/2394-1499/2016/118.
- Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:12. Published 2007 Mar 9. doi: 10.1186/1750-1172-2-12.
- Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (*SUR1*) mutations. *Diabetes Care*. 2008;31(2):204-9. doi: 10.2337/dc07-1785.
- Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: Challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006;7(3):171-85. doi: 10.1007/s11154-006-9014-0.
- Støz J, Edghill EL, Flanagan SE, et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(38):15040-4. doi: 10.1073/pnas.0707291104.

## Neonatal diabetes caused by *ins* gene mutation (clinical case)

О.К. Koloskova<sup>1</sup>, N.M. Kretsu<sup>1</sup>, T.M. Kretsu<sup>2</sup>, V.P. Dmytruk<sup>2</sup>, M.I. Kostiv<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

<sup>2</sup>The Municipal Non-Commercial Enterprise «Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital», Chernivtsi

Neonatal diabetes mellitus (NDM) is a rare genetic disorder affecting 1 in 90,000 to 160,000 live births. NDM is defined by the presence of severe hyperglycemia associated with insufficient or absent circulating insulin, which occurs mainly before the age of 6 months and rarely between the ages of 6 months and 1 year. Based on the duration of insulin dependence, two main types of disease have been described: transient neonatal diabetes, which accounts for 50–60 % of cases and usually resolves by 18 months of age, and permanent neonatal diabetes, which is less common and by definition does not go into remission. Infants with NDM may have vague clinical manifestations that may vary from asymptomatic hyperglycemia to polydipsia, developmental delay, vomiting, irritability, or acute conditions with the development of severe dehydration, convulsions, and ketoacidosis. The prognosis of the disease clearly depends on the severity of hyperglycemia and the speed of recognition of the disease and the appointment of treatment. It is the early clarification of the molecular etiology using genetic testing that is of primary importance, therefore it is indicated in all cases of diabetes diagnosed before the age of 12 months. *INS* gene mutation is the second most common cause of diabetes in the first year of life.

The article presents a clinical case of clinical/paraclinical and molecular/genetic features of the course of neonatal diabetes caused by a mutation of the *INS* gene. On the basis of the given case, the need for a comprehensive approach to the examination of children with suspected neonatal diabetes mellitus is shown in order to verify nosology options, form personalized treatment tactics, determine the prognosis and ensure a high level of medical and genetic counseling in the future.

**Keywords:** neonatal diabetes mellitus, molecular genetic research.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ • FOR CITATION

- Колоскова ОК, Крецу НМ, Крецу ТМ, Дмитрук ВП, Костів МІ. Неонатальний цукровий діабет, спричинений мутацією гена *INS* (клінічний випадок). Український журнал дитячої ендокринології. 2024;2-3:25-29. doi: 10.30978/UJPE2024-2-3-25.
- Koloskova OK, Kretsu NM, Kretsu TM, Dmytruk VP, Kostiv MI. [Neonatal diabetes caused by *ins* gene mutation (clinical case)]. Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology (Ukraine). 2024;2-3:25-29. <http://doi.org/10.30978/UJPE2024-2-3-25>. Ukrainian.