



Клиническое наблюдение

Мутации в гене *HNF1A* как причина сахарного диабета MODY3: описание клинического наблюдения

Демидова Т.Ю.¹ • Грицкевич Е.Ю.¹ • Балутина О.В.¹

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета¹

Грицкевич Елена Юрьевна – ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета¹

✉ 117393, г. Москва, ул. Академика Пилюгина, 14/1–157, Российская Федерация. Тел.: +7 (985) 641 52 43. E-mail: genyan.7@mail.ru

Балутина Ольга Владимировна – клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета¹

Генетические нарушения функции β-клеток поджелудочной железы и/или факторов, участвующих в метаболизме глюкозы, лежат в основе моногенных форм сахарного диабета. Диагностика сахарного диабета типа MODY представляет сложность в связи с редкостью выявления в реальной клинической практике, необходимостью использования молекулярно-генетического исследования для подтверждения специфических мутаций. Ошибки в диагностике сахарного диабета этого типа могут приводить к неверному выбору сахароснижающей терапии, что становится ключевой проблемой в лечении таких больных. В описанном клиническом наблюдении диагноз сахарного диабета MODY3, связанного с мутациями в транскрипционном факторе *HNF1A*, был подтвержден во время беременности пациентки, то есть спустя более 15 лет от манифестации заболевания в детском возрасте, несмотря на

типичные проявления и наличие специфического семейного анамнеза. Оптимизировать раннюю диагностику и ведение данной когорты больных позволят накопление теоретических знаний и практического опыта, а также расширение диагностических возможностей, в том числе увеличение доступности молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: сахарный диабет, MODY, молекулярно-генетическое исследование, мутация

Для цитирования: Демидова ТЮ, Грицкевич ЕЮ, Балутина ОВ. Мутации в гене *HNF1A* как причина сахарного диабета MODY3: описание клинического наблюдения. Альманах клинической медицины. 2019;47(2):180–5. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-021.

Поступила 18.02.2019; принята к публикации 16.04.2019; опубликована 13.05.2019

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

Сахарный диабет типа MODY – одна из моногенных форм сахарного диабета. Верификация диагноза предполагает проведение молекулярно-генетического исследования и считается ключевым фактором успешного лечения пациента. Известно 14 генов-кандидатов MODY, сообразно с этим выделено 14 подтипов MODY [1]. MODY3, связанный с мутациями в транскрипционном факторе *HNF1A* (ядерный фактор гепатоцитов 1-альфа), относится к одной из самых распространенных форм моногенного сахарного диабета [2]. Мутации в гене *HNF1A* приводят к нарушению секреции инсулина клеткой, однако механизм до сих пор полностью не изучен. Более того, как у самих пациентов с MODY3, так и у их родственников степень нарушения секреции инсулина может быть чрезвычайно изменчивой, что

указывает на вероятное влияние генов-модификаторов. Распространенность MODY не вполне ясна, так как нет четких критериев включения в исследования, а стоимость молекулярно-генетического исследования довольно высока.

К настоящему времени в гене *HNF1A* описаны более 400 различных мутаций. Наиболее часто встречаются миссенс-мутации, нередко – мутации по типу сдвига рамки считывания, реже – мутации сайта сплайсинга, нонсенс-мутации, делеции [3].

Клиническая картина заболевания весьма вариативна. В среднем до десятилетнего возраста большинство носителей мутации имеют нормальные показатели гликемии. У детей более старшего возраста определяется незначительное превышение верхней границы нормы гликемии с последующим прогрессированием нарушения

**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика сахарного диабета типа MODY с другими формами сахарного диабета [7]

| Параметр | MODY | Сахарный диабет 1-го типа | Сахарный диабет 2-го типа |
|---|---|---|---|
| Тип наследования | Моногенный аутосомно-доминантный | Генетическая предрасположенность ассоциирована с системой HLA | Полигенный |
| Возраст начала | Как правило, до 25 лет | Детский и молодой возраст | Чаще средний и пожилой возраст, редко у детей и подростков (при ожирении) |
| Наличие аутоантител к инсулину, β -клеткам, GAD | Нет | Определяются | Нет |
| Ассоциация с системой HLA | Нет | Ассоциирован | Нет |
| Кетоацидоз во время манифестации | Не характерен | Характерен | Не характерен |
| Секреция инсулина и С-пептида | Сохранена более чем через 3 года от установления диагноза | Выраженно нарушена | Чаще сохранена |
| Потребность в инсулине | Низкая потребность в инсулине или возможность обходиться без инсулина | Абсолютная | Чаще – возможность обходиться без инсулина |
| Ожирение | Не характерно | Не характерно | Типично |

углеводного обмена [4]. Для MODY3 характерно снижение почечного порога для глюкозы, что может проявляться бессимптомной глюкозурией [5]. Данный феномен объясняется наличием дефекта натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (sodium glucose cotransporter type 2 – SGLT2) вследствие экспрессии *HNFI1A* в клетках почечных канальцев с контролем транскрипции гена *SGLT2* [6].

Для этой формы диабета характерно отсутствие кетоацидоза в дебюте заболевания и наличие глюкозурии даже при незначительном повышении уровня гликемии натощак (5,5–8,5 ммоль/л) и постпрандиально (до 12–14 ммоль/л). При оценке семейного анамнеза прослеживаются случаи выявления диабета в двух, трех и более поколениях. Большинство пациентов после назначения диетотерапии в дебюте заболевания в последующем нуждаются в назначении сахароснижающих препаратов. Низкая потребность в инсулине отличает MODY3 от сахарного диабета 1-го типа. Обычно для достижения эффективного снижения уровня гликемии при MODY3 достаточно назначения секретогогов – препаратов сульфонилмочевины [7].

Пациенты с MODY3 подвержены всему спектру диабетических осложнений в зависимости от степени контроля гликемии, поэтому так

необходимы своевременная диагностика с верно выбранной тактикой лечения и регулярным скринингом [1, 7].

Дифференциальная диагностика заболевания нередко затруднена по причине отсутствия четких и выраженных отличий от других типов, а также настороженности специалистов, что продиктовано редкостью моногенных форм (табл. 1).

Окончательный диагноз сахарного диабета типа MODY3 устанавливается при наличии патогенных мутаций в гене *HNFI1A*.

На данный момент опубликовано немало работ о сложностях в установлении диагноза при нетипичных проявлениях сахарного диабета и трудностях дифференциальной диагностики различных форм [3, 4, 8]. Приводим клиническое наблюдение выявления MODY3 у беременной молодой женщины с отягощенным семейным анамнезом.

Клиническое наблюдение

Пациентка А. (33 года) поступила в июле 2018 г. в Городскую клиническую больницу г. Москвы с жалобами на общую слабость, сухость во рту, развившимися во время настоящей беременности сроком 6–7 недель.

Anamnesis morbi: сахарный диабет с 15 лет, диагностирован при выявлении глюкозурии и гипергликемии

в пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ). Результаты ПГТТ от 2000 г. (гликемия оценивалась натощак и каждые 30 минут после приема 75 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды): 4 ммоль/л на 0-й минуте, 11,1 – на 30-й, 10,8 – на 60-й, 10,8 – на 90-й, 7,1 – на 120-й, 7,7 – на 150-й.

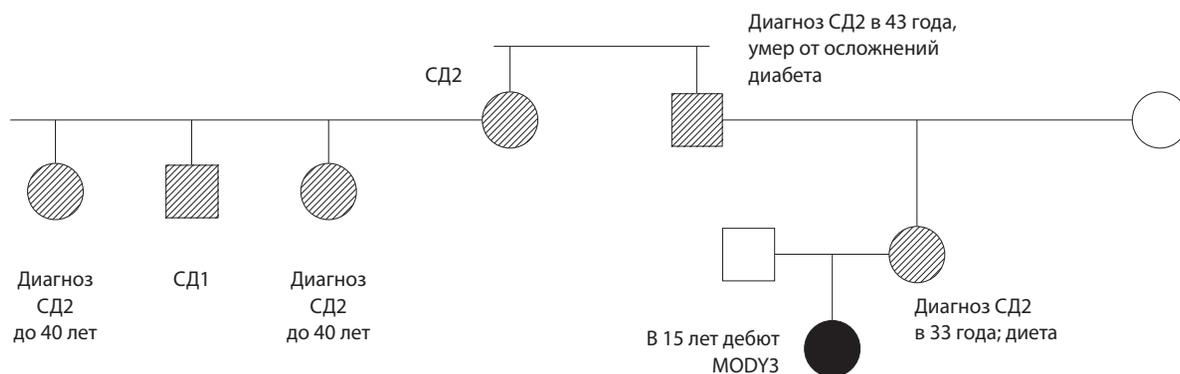
Выписана на диетотерапии. Проводился контроль гликемии, гипергликемии не отмечалось, в связи с чем оставалась на диетотерапии. В 2016 г. после обнаружения кетоновых тел в моче была госпитализирована в кетоацидотическом состоянии в эндокринологический стационар г. Самары. При обследовании был заподозрен сахарный диабет MODY, однако из-за отсутствия возможности провести молекулярно-генетическое исследование он не был подтвержден. При выписке рекомендовано: репаглинид 1 мг по ½ таб/день. Через месяц самостоятельно отменила терапию по причине частых гипогликемических состояний. Переведена эндокринологом на метформин 500 мг 2 раза в день. В момент госпитализации пероральные сахароснижающие препараты были отменены в связи с беременностью. У эндокринолога наблюдается, соблюдает низкоуглеводную диету, уровень гликемии контролирует по глюкометру. Ее уровень в течение дня колеблется от 4 до 8 ммоль/л. Гипогликемические состояния не отмечает. За последний год масса тела стабильная. Эпизодически беспокоят судороги в икроножных мышцах, онемение пальцев и стоп. В течение последних 2 недель до госпитализации наблюдалось ухудшение: стала нарастать слабость, тошнота. Исследовала кетоны в моче с помощью тест-полоски: положительные (++++). При обращении в женскую консультацию гинеколог вызвала бригаду скорой медицинской помощи.

Anamnesis vitae: со слов пациентки родилась раньше срока, в 36 недель, с признаками гипоксии, масса тела 2300 г. Вес в течение многих лет стабильный, 53 кг. В настоящее время похудела на 3 кг. Пациентка связывает это с переездом, увеличением физической нагрузки, нерегулярным питанием.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструации с 14 лет, регулярные. Настоящая беременность 1-я, сроком 6 недель (подтверждена данными анализа крови на хорионический гонадотропин человека, ультразвукового исследования). В 30 лет – киста желтого тела. Была выполнена пункция через задний свод влагалища.

Семейный анамнез: мать, 57 лет, – сахарный диабет 2-го типа (диагностирован в 33 года, дефицит массы тела, не принимает сахароснижающие лекарственные препараты, диетотерапия); отец, умер в 30 лет (погиб, насильственная смерть), не болел; родных сестер, братьев нет; бабушка по материнской линии – здорова; дедушка по материнской линии – сахарный диабет 2-го типа (диагностирован в 43 года, умер от осложнений диабета); сестра дедушки – сахарный диабет 2-го типа; две племянницы дедушки – сахарный диабет 2-го типа (диагностирован до 40 лет); племянник дедушки – сахарный диабет 1-го типа (диагностирован в детском возрасте) (рисунок).

Status praesens: сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски. Отеки отсутствуют. Масса тела 50 кг, рост 164 см, индекс массы тела 18,5. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные. Пульс 78 в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление 115/80 мм рт. ст. Аппетит сохранен. Язык влажный, чистый. Живот



Генеалогическое древо пробанда по материнской линии. Закрашены члены семьи с нарушениями углеводного обмена и мутациями в гене *HNF1A* (MODY3); заштрихованы – с нарушениями углеводного обмена (медико-генетическое исследование не проводилось). Диагнозы, терапия указаны на момент проведения медико-генетического исследования. СД1 – сахарный диабет 1-го типа, СД2 – сахарный диабет 2-го типа



Таблица 2. Иммунохимические и биохимические исследования крови

| Показатель | Значение | Диапазон |
|-------------------------------|----------|----------|
| Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл | 1,8 | 0,4–4 |
| Инсулин, мкМЕ/мл | 33,2 | 0–29,1 |
| C-пептид, нг/мл | 4,39 | 0,9–7,1 |
| Гликированный гемоглобин, % | 5,3 | 4–6 |
| Креатинин, мкмоль/л | 65,4 | 45–97 |
| Холестерин общий, мкмоль/л | 3,9 | 2,9–6,2 |
| Глюкоза сывороточная, ммоль/л | 4,77 | 3,9–6,4 |
| Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л | 16,8 | 0–35 |

мягкий, безболезненный. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Лабораторные анализы. В общем анализе крови отклонений не выявлено. В общем анализе мочи – кетоны при поступлении, глюкозурии нет. Биохимические показатели крови в пределах референсных значений, снижения инсулина и C-пептида не выявлено, данных за нарушение функции щитовидной железы не получено (табл. 2). Биохимический анализ мочи: микроальбумин 1,1 мг/л (0–30). Глюкоза венозной плазмы натощак 4,0–4,5 ммоль/л, постпрандиальная 4,5–5,0 ммоль/л.

Пациентке при выписке даны рекомендации по диетотерапии, установлены целевые значения уровня гликемии (натощак до 5,1 ммоль/л; через час после еды до 7 ммоль/л), при недостижении целевых значений гликемии показана инсулинотерапия. Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования для определения типа MODY, консультация генетика.

Получены результаты молекулярно-генетического исследования: «в гене *HNF1A* (MIM#: 142410, NM_000545.5) выявлен гетерозиготный вариант: с.526+1G>A. Описан. Патогенный».

Таким образом, подтвержден диагноз сахарного диабета MODY3.

Всю беременность пациентка находилась на диетотерапии, гликемия была в пределах целевых значений, кетоны в моче – отрицательные. За 3 недели до предполагаемой даты родов пациентка была госпитализирована в специализированный стационар, где проводилась токолитическая терапия бета2-адреномиметиком гексопреналином, на фоне которой фиксировалось повышение гликемии до 14 ммоль/л. Данный феномен описан и указан в инструкции к препарату, он обусловлен гликогенолитическим действием гексопреналина

(особенно при сахарном диабете). Пациентке проводилась терапия инсулином короткого действия по 4 Ед перед приемами пищи. Родоразрешение через естественные родовые пути, своевременное. Родилась живая доношенная девочка, масса тела 2960 г, рост 48 см. Оценка по шкале Апгар 9–10 баллов. В послеродовом периоде инсулинотерапия отменена, гликемия на диетотерапии в целевом диапазоне.

Обсуждение

Данный клинический пример сахарного диабета MODY3 представляет один из вариантов течения заболевания. Вариабельность проявлений может быть обусловлена различной пенетрантностью поврежденного гена, влиянием генов-модификаторов и прочими факторами. Можно выделить наиболее характерные черты MODY3 [7], которые отмечались у данной пациентки, однако окончательный диагноз был сформулирован лишь во время беременности в возрасте 33 лет:

- Относительно поздняя манифестация (10–40 лет), которая может быть спровоцирована факторами, вызывающими инсулинорезистентность (пубертат, беременность, ожирение). В случае данной пациентки манифестация в 15 лет (в пубертатный период).
- При манифестации во время беременности пациенткам часто диагностируют гестационный сахарный диабет.
- Гликемия при постановке диагноза вариабельна, может фиксироваться как гипергликемия натощак, так и постпрандиальная гипергликемия с нормогликемией натощак, а также манифестный сахарный диабет с высокой гипергликемией. В нашем клиническом наблюдении – выявление характерного типа кривой при проведении ПГТТ.
- Для MODY3 характерно снижение почечного порога для глюкозы с глюкозурией при относительно нормальных уровнях глюкозы в плазме крови, что отмечалось у нашей пациентки.
- Наследственная предрасположенность к сахарному диабету (у родственников – сахарный диабет 1-го и 2-го типов, установленный на 20, 30 или 40-м годах жизни, также заболевание у дедушек или бабушек в возрасте до 45 лет). В описанном нами клиническом наблюдении крайне типичный семейный анамнез (см. рисунок).
- Выраженная чувствительность к препаратам сульфонилмочевины, что может приводить к гипогликемии при их назначении. Наша пациентка получала секретогоги глиниды,

однако самостоятельно отменила их в связи с гипогликемиями.

- Сахарный диабет длительно без абсолютной инсулиновой потребности, хороший гликемический контроль при небольшой дозе инсулина или только на диетотерапии, что также соответствует представленному нами клиническому наблюдению.
- Постепенное прогрессирующее течение – требуется назначение инсулинотерапии после 45–50 лет и возможно развитие осложнений, как при сахарном диабете 1-го типа.

Особенностью данного клинического наблюдения является нетипичный кетоацидоз в дебюте заболевания. В остальном течение заболевания не отличается от описанных нами выше клинических черт MODY3: дебют сахарного диабета в подростковом возрасте с явлениями глюкозурии, отсутствие избыточной массы тела, *acanthosis nigricans*, дислипидемии и артериальной гипертензии, сохранность секреции инсулина. В описанном нами примере пациентке не проводилось исследование аутоантител, типичных для сахарного диабета 1-го типа, что, вероятно, было бы целесообразным при манифестации заболевания. В зависимости от типа MODY беременность может протекать по-разному и иметь различные осложнения. При MODY3 может возрасти потребность в инсулине, но наша пациентка находилась на диетотерапии на протяжении большей части

беременности. Инсулинотерапия потребовалась только с 35-й недели беременности (в связи с введением бета2-адреномиметика гексопреналина) в дозе 4 Ед инсулина короткого действия перед едой 3 раза в сутки. Введение инсулина длительного действия не проводилось. Как показано в ряде исследований, данный тип сахарного диабета не ассоциирован с большим весом ребенка при рождении [8]. В представленном клиническом наблюдении роды своевременные, вес ребенка при рождении нормальный. Известно, что у пациентов с MODY3 степень секреции инсулина может быть чрезвычайно изменчивой даже у родственников, возможно, вследствие действия генов-модификаторов, которые могут контролировать течение заболевания. Родственникам нашей пациентки молекулярно-генетическое исследование не проводилось, но было нами рекомендовано.

Заключение

Описанное нами клиническое наблюдение пациентки с сахарным диабетом MODY3, обусловленным мутацией в гене *HNFI1A*, демонстрирует трудности в диагностике заболевания, несмотря на типичные проявления и характерный семейный анамнез. Увеличение доступности молекулярно-генетического исследования расширит возможности своевременной диагностики данного заболевания с назначением патогенетически обоснованного лечения. ©

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации.

Литература

1. Anik A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(3–4):251–63. doi: 10.1515/jpem-2014-0384.
2. Shih DQ, Stoffel M. Dissecting the transcriptional network of pancreatic islets during development and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(25):14189–91. doi: 10.1073/pnas.251558998.
3. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat.* 2013;34(5):669–85. doi: 10.1002/humu.22279.
4. Кураева ТЛ, Сечко ЕА, Еремина ИА, Иванова ОН, Прокофьев СА. Особенности течения MODY3 у ребенка с фенотипом сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет.* 2013;16(2):88–93. doi: 10.14341/2072-0351-3762.
5. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzman M, Shepherd M, Hattersley AT. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1751–6. doi: 10.2337/diacare.28.7.1751.
6. Pontoglio M, Prié D, Cheret C, Doyen A, Leroy C, Froguel P, Velho G, Yaniv M, Friedlander G. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep.* 2000;1(4):359–65. doi: 10.1093/embo-reports/kvd071.
7. Зильберман ЛИ, Кураева ТЛ, Петеркова ВА. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению моногенных форм сахарного диабета у детей и подростков. М.; 2013. [Интернет]. Доступно на: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/mno.pdf>.
8. Mikuscheva A, Mekhail A, Wheeler BJ. Pregnancy complicated by maternal MODY 3 and paternal MODY 2 diabetes and subsequent rapidly falling insulin requirement. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:9451061. doi: 10.1155/2018/9451061.



References

1. Anik A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(3–4):251–63. doi: 10.1515/jpem-2014-0384.
2. Shih DQ, Stoffel M. Dissecting the transcriptional network of pancreatic islets during development and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(25):14189–91. doi: 10.1073/pnas.251558998.
3. Colclough K, Bellanne-Chantelot C, Saint-Martin C, Flanagan SE, Ellard S. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor 1 alpha and 4 alpha in maturity-onset diabetes of the young and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat.* 2013;34(5):669–85. doi: 10.1002/humu.22279.
4. Kuraeva TL, Sechko EA, Eremina IA, Ivanova ON, Prokof'ev SA. MODY3 in the child with type 2 diabetes mellitus phenotype: case report. *Diabetes Mellitus.* 2013;16(2):88–93. Russian. doi: 10.14341/2072-0351-3762.
5. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmann M, Shepherd M, Hattersley AT. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1751–6. doi: 10.2337/diacare.28.7.1751.
6. Pontoglio M, Prié D, Cheret C, Doyen A, Leroy C, Froguel P, Velho G, Yaniv M, Friedlander G. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep.* 2000;1(4):359–65. doi: 10.1093/embo-reports/kvd071.
7. Zilberman LI, Kurayeva TL, Peterkova VA. Federal clinical recommendations on diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Moscow; 2013. Russian. [Internet]. Available from: <https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/mno.pdf>.
8. Mikusheva A, Mekhail A, Wheeler BJ. Pregnancy complicated by maternal MODY 3 and paternal MODY 2 diabetes and subsequent rapidly falling insulin requirement. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:9451061. doi: 10.1155/2018/9451061.

Mutations in the *HNF1A* gene as a cause of MODY3: a clinical case

T.Yu. Demidova¹ • E.Yu. Gritskevich¹ • O.V. Balutina¹

Genetic dysfunction of the pancreatic β -cells and/or factors participating in glucose metabolism can form the bases for monogenic types of diabetes mellitus. Diagnosis of MODY type of diabetes is difficult due to its rare identification in the real clinical practice and to the necessity of molecular genetic testing for the confirmation of specific mutations. Errors in the diagnosis of diabetes mellitus may be misleading for the choice of hypoglycemic treatment, which is the key problem in the management of these patients. In the clinical case described, the diagnosis of MODY3 related to the mutations in the *HNF1A* transcriptional factor was confirmed during pregnancy of the patient, i.e. more than 15 years had passed from manifestation of the disease in childhood, despite typical clinical symptoms and specific familial history.

Optimization of the early diagnosis and management of this patient cohort can be facilitated by accumulation of theoretical knowledge and practical experience, as well as improvement of diagnostic capacities, including higher availability of molecular genetic analysis.

Key words: diabetes mellitus, MODY, genetic testing, mutation

For citation: Demidova TYu, Gritskevich EYu, Balutina OV. Mutations in the *HNF1A* gene as a cause of MODY3: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine.* 2019;47(2):180–5. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-021.

Received 18 February 2019; accepted 16 April 2019; published 13 May 2019

Tatiana Yu. Demidova – MD, PhD, Professor, Faculty of General Medicine, Head of the Endocrinology Department¹

Elena Yu. Gritskevich – Assistant, Faculty of General Medicine, Endocrinology Department¹

✉ 14/1–157 Akademika Pilyugina ul., Moscow, 117393, Russian Federation. Tel.: +7 (985) 641 52 43. E-mail: genyan.7@mail.ru

Olga V. Balutina – Resident, Faculty of General Medicine, Endocrinology Department¹

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his personal medical information.

¹Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU); 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation