

УДК 616.379-008.64+616-056.52:616.153.45

**Н.П. Гляделова, І.В. Романкевич****MODY-діабет. Клінічна лекція**

Національна академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.1(89):51-55; doi 10.15574/SP.2018.89.51

Різноманітний спектр порушень вуглеводного обміну у дітей та підлітків не обмежується лише розвитком цукрового діабету 1 типу. Одним із захворювань, що може призводити до розвитку гіперглікемії у дитячому та молодому віці, є MODY-діабет.

У статті показано клінічні характеристики, критерії та методи діагностики MODY-діабету, а також основні варіанти синдрому.

**Ключові слова:** MODY-діабет, гіперглікемія, моногенний синдром.

**MODY-DIABETES. Clinical lectures****N.P. Gliadelova, I.V. Romankevych**

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Diverse spectrum of carbohydrate metabolism abnormalities in children and adolescents is not limited only to the development of diabetes mellitus type 1. MODY-diabetes is one of the diseases, which can cause hyperglycemia in children and young people.

Clinical characteristics, the main variants of syndrome as well as criteria and methods of diagnostics are shown in the article.

**Key words:** MODY-diabetes, hyperglycemia, monogenic syndrome.

**MODY-ДИАБЕТ. Клиническая лекция****Н.П. Гляделова, И.В. Романкевич**

Национальная академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Разнообразный спектр нарушений углеводного обмена у детей и подростков не ограничивается только развитием сахарного диабета 1 типа. Одним из заболеваний, которое может приводить к развитию гипергликемии в детском и молодом возрасте, является MODY-диабет.

В статье показаны клинические характеристики, критерии и методы диагностики MODY-диабета, а также основные варианты синдрома.

**Ключевые слова:** MODY-диабет, гипергликемия, моногенный синдром.

Проблема цукрового діабету (ЦД), ожиріння та метаболічного синдрому турбує науковців і практичних лікарів усього світу. Поширеність ЦД зростає, і до 2030 р. прогнозована кількість хворих на цю патологію становитиме близько 552 млн [2]. Станом на 2012 р. в Україні зареєстровано 1303157 осіб з діабетом, з них 8148 дітей. Причому частка хворих на ЦД у розвинутих країнах становить від 4 до 7% населення країни, а в Україні — лише 2,9%, що вказує на недостатню діагностику захворювання [1,2]. Частота рідкісних форм діабету в Україні залишається невідомою.

Цукровий діабет належить до найбільш поширених неінфекційних захворювань, призводить до розвитку мультисистемного ураження з подальшим формуванням важкої інвалідності [8]. Середня тривалість життя у хворих на ЦД на 10–30 років менша порівняно з рештою населення. Провідною причиною смерті таких хворих є серцево-судинні та неврологічні ускладнення [2].

Довгий час існували сталі розуміння ЦД першого та другого типів, патологічних метаболічних процесів, які при них розвиваються, та думка, що ЦД 1 типу є захворюванням дитячого віку, а ЦД 2 типу — дорослих [5]. Проте сучасна наука відкриває нові особливості розвитку інсулінорезистентності та гіперглікемії. Окремі автори вказують, що рівень ЦД «не 1 типу» серед дитячого населення може становити до 10% [3].

Цікаво, що випадки діабету у дітей можна пояснити не тільки аутоімунним руйнуванням  $\beta$ -клітин підшлункової залози з недостатністю синтезу інсуліну, але й розвитком метаболічних порушень, властивих для ЦД 2 типу [4]. За даними національної ендокринологічної служби, в Україні до 2013 р. було зареєстровано 32 випадки ЦД 2 типу у дітей [1]. Також слід зазначити, що ЦД 2 типу є досить гетерогенною групою захворювань з певними особливостями клінічного перебігу. Цукровий діабет, як першого, так і другого типу, має полігенний механізм розвитку. Проте у процесі спостереження за окремою категорією сімей науковці виділили захворювання, яке характеризувалось порушенням обміну глюкози та успадковувалось за доміантним типом, отже мало ознаки моногенного захворювання. У 1975 р. цей синдром отримав назву «MODY-діабет» [11]. Окрім цього, на сучасному етапі виділяють неонатальний ЦД (транзиторний та перманентний), як ще один вид ЦД з моногенним успадкуванням, ЦД при різних спадкових синдромах, таких як синдром Прадера—Віллі, Лоренса—Мунна—Бидля, Вольфрама, Роджера, MELAS- та MIDD-синдроми (мітохондріальні захворювання) тощо, які дебютують у першому півріччі життя, але не мають усіх характерних ознак ЦД 1 типу [5,6,13]. Порушенням глікемічного профілю проявляються також синдроми моногенної інсулінорезистентності та спадкові ліподистрофії [15].

Цікавими є результати дослідження, проведеного у Великій Британії L. Haines та співавт., коли після динамічного спостереження за 168 дітьми з порушеннями вуглеводного обміну у 20% з них не вдалося визначити тип діабету [9].

Накопичення та узагальнення нових наукових і клінічних знань у діабетології, а також їх актуальність призвели до появи інформації про MODY-діабет у національних та міжнародних клінічних рекомендаціях із ЦД. Проте звичайний лікар-педіатр не завжди має можливість ознайомитися з усіма новітніми даними, особливо у вузькоспеціалізованих галузях медицини. Брак знань про рідкісні форми діабету призводить до помилок у діагностиці та до неправильної постановки діагнозу, а в подальшому — до некоректного вибору терапевтичної тактики.

**Метою** публікації стало ознайомлення широкого кола лікарів-педіатрів з основними положеннями, клінічними особливостями, планом обстеження та принципами лікування MODY-діабету.

MODY-діабет (від англ. maturity-onset type diabetes of the young, сімейний діабет з домінуючим типом успадкування, «масонський» діабет) — це неоднорідна група захворювань, які характеризуються генетичними дефектами  $\beta$ -клітин підшлункової залози з моногенним типом успадкування, що характеризуються порушенням секреції інсуліну, рідше з порушенням функції печінки, нирок та інсуліно-резистентністю.

Вперше він був описаний R. Tattersall у 1974, а вже у 1975 автор разом з S. Fajans використовують термін «MODY-діабет».

За різними даними, частота MODY-діабету коливається від 2 до 13% від усіх зареєстрованих випадків діабету та має різну поширеність у світі [7,11]. Налічується близько 13 видів синдромів MODY [12].

Патогенетичною основою захворювання є мутація генів, які задіяні в обміні глюкози. Саме тому MODY-діабет є моногенним захворюванням, а клініка різних варіантів хвороби відрізняється залежно від функції ураженого гена. Так, у випадку варіанту MODY2 виникає мутація гена глюкогенази, що перетворює глюкозу на глюкозо-6-фосфат — молекулу, яка є метаболічно активною. У випадку MODY1, *HNF4A* є фактором транскрипції у клітинах печінки, нирок, кишечника та підшлункової залози, що регулює активність роботи генів, які пов'язані з обміном глюкози. Фактор транскрипції *PDX1* при MODY4 бере участь у регу-

ляції експресії гена інсуліну та у розвитку підшлункової залози в ембріональному періоді. Таким чином, кожний з варіантів хвороби має свій генетичний дефект і, як наслідок, свої клінічні особливості.

Клінічні критерії MODY-діабету [6,11,15]:

- наявність ЦД у хоча б двох членів сім'ї у двох і більше поколіннях;
- аутосомно-домінантний тип успадкування;
- інсулін-незалежний тип порушення вуглеводного обміну, що проявляється відсутністю потреби лікування інсуліном протягом п'яти років після постановки діагнозу або клінічно значущими рівнями С-пептиду на тлі інсулінотерапії (>200 пмоль/л);
- відсутність клінічних ознак, притаманних ЦД 2 типу (ожиріння, acanthosis nigricans); початок до 25 років життя.

Більшість таких пацієнтів мають нормальний глікемічний профіль після народження з повільним, прогресивним погіршенням толерантності до глюкози та розвитком гіперглікемії у підлітковому та молодому віці [11]. Особливостями MODY-діабету, порівняно з ЦД 2 типу, є більш ранній початок та виразніші симптоми зі збільшенням кількості поколінь. Він рідко асоціюється з ожирінням, характеризується помірною гіперглікемією, нормальним рівнем інсуліну та відсутністю антитіл до острівцевого апарату підшлункової залози [6,11,14,15]. Проте однією з найбільших відмінностей MODY-діабету серед інших є помірне підвищення глюкози натще з відсутністю виразної гіперглікемії [6].

Основні клінічні характеристики найбільш поширених варіантів MODY-діабету наведено у таблиці 1.

Перебіг синдрому загалом сприятливий, проте окремі варіанти асоціюються з розвитком типових ускладнень діабету. Також є дані про можливість трансформації MODY-діабету в ЦД 2 типу [4].

Схема діагностики MODY-діабету у цілому схожа на діагностику ЦД 1 та 2 типів та передбачає:

- визначення глюкози натще;
- тест толерантності до глюкози;
- рівень С-пептиду у сироватці крові, імунореактивного інсуліну та аутоантитіл до інсуліну (ICA, IAA, GAD, IA-2; даний тест має суперечливі результати, відсутній чіткий консенсус з його використання);
- визначення рівня глікозильованого гемоглобіну;

Таблиця 1

**Характеристика найбільш поширених варіантів MODY-діабету**

Тип	Ген	Частота, %	Вік	Патофізіологія	Клінічна характеристика	Лікування
1	<i>HNF4A</i>	5	пубертат/ постпубертат	гіперглікемія у неонатальному періоді	Низький рівень тригліцеридів. Ризик виникнення мікроvasкулярних уражень.	Препарати сульфонілсечо- вини. Окремі пацієнти можуть потребувати вве- дення інсуліну
2	<i>GCK</i>	30–50	раннє дитинство	підвищення рівня глюкози натще	«М'який» діабет	Дієта та фізична актив- ність. Більшість пацієнтів не потребують медика- ментозного лікування
3	<i>HNF1A</i>	30–50	пубертат/ постпубертат	розвиток регулювання обміну глюкози на рівні нирок	Глюкозурія. Розвиток мікроангіопатії	Дієта та фізична актив- ність. Препарати сульфо- нілсечовини. Окремі пацієнти можуть потребу- вати введення інсуліну
4	<i>PDX1/IPF1</i>	1	раннє дитинство/ підлітковий вік	порушення розвитку підшлункової залози	Помірний/ виразний діабет	Препарати сульфонілсечо- вини. Окремі пацієнти можуть потребувати вве- дення інсуліну
5	<i>HNF1B</i>	5	пубертат/ постпубертат	зниження секреції інсуліну	Виразні зміни в інших органах (ниркова дис- плазія і/або кисти, аномалія розвитку статевих органів, азооспермія). «М'який» діабет	Інсулін
6	<i>NEUROD1</i>	<1	≥40 років	патологія розвитку β-клітин	Помірний/ виразний діабет	Інсулін

- визначення зросту, маси тіла та індексу маси тіла;
- УЗД внутрішніх органів та позаочеревинного простору для діагностики можливих супутніх аномалій розвитку;
- консультація спеціалістів: уролог, гінеколог, нефролог.

Остаточним у діагностиці MODY-діабету є визначення специфічного генетичного дефекту. Воно розпочинається з генетичного тестування на 3 найбільш поширені мутації, які

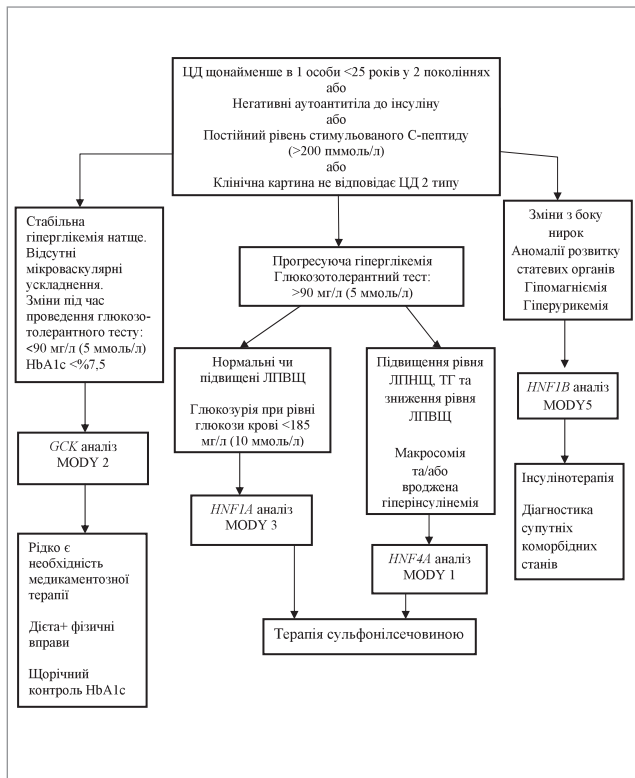
асоціюються з MODY-діабетом, а саме ген глюкогенази (*GCK*), гепатоцитарного нуклеарного фактору 1α (*HNF1A*) та 4α (*HNF4A*) [9]. Подальша діагностика полягає у проведенні визначення рідкісних варіантів синдрому. На даний час в Україні проводиться генетично-молекулярна діагностика MODY-діабету, проте вона доступна лише в приватних лабораторіях.

Основні критерії диференційної діагностики ЦД 1 та 2 типів і MODY-діабету показані у таблиці 2.

Таблиця 2

**Основні критерії диференційного діагнозу ЦД 1 та 2 типів та MODY-діабету**

Критерії	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу	MODY-діабет
Дебют, роки	5–20	>10	<25
Сімейний характер, %	<10	90	60-95
Характер успадкування	полігенний	полігенний	моногенний
Ожиріння	не характерно	характерно	не характерно
Інсулінорезистентність	не характерно	дуже характерно	не характерно
<i>Acanthosis nigricans</i>	не характерно	характерно	не характерно
Глікемія	висока	помірна/мінлива	легка
Поліурія/полідипсія	характерно	можливо	можливо
Кетоацидоз	характерно	рідко	рідко
Антитіла до β-клітин (глютамінокислої декарбоксилази), %	87–94	11–30	<1
C-пептид	не визначається	високий	нормальний
Лікування	інсулін	метформін	препарати сульфонілсечовини



Примітка: ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ТГ – тригліцериди.

Рис. Діагностика та лікування найпоширеніших варіантів MODY-діабету (A. Anik et al., 2015)

У процесі диференційної діагностики MODY-діабету необхідно виключити захворювання і стани, які також можуть асоціюватись із розвитком діабету, такі як муковісцидоз, целиакія, синдром і хвороба Іценко-Кушинга, соматотропні синтезуючі пухлини гіпофіза, прийом медикаментів, що спричиняють розвиток гіперглікемії (тиреоїдні гормони, глюкокортикоїди, тіазидні діуретики,  $\beta$ -блокатори, пентамідин, нікотинова кислота тощо).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Зелінська Н.Б., Глоба Є.В., Погадаєва Н.Л. (2013). Статистика цукрового діабету у дітей в Україні (аналіз і прогноз). Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 1(42): 80–83.
2. Концепція Державної цільової соціальної програми «Цукровий діабет на період до 2018 року». Визначення проблеми, на розв'язання якої спрямована Програма. <http://www.moz.gov.ua>.
3. Овсянникова А.К. (2013). Генетичские характеристики диабета MODY2 в Сибири. Бюллетень СО РАМН. 33; 5: 74–77.
4. Рымар О.Д., Овсянникова А.К., Мустафина С.В. и др. (2011). Роль MODY-диабета в структуре заболеваемости сахарным диабетом среди пациентов молодого возраста. Сибирский мед. журн. 26; 4. Вып.2: 45–49.
5. Нурбекова А.А., Абылайулы Ж.А., Жапарханова З.С. и др. (2013). Современные взгляды на MODY диабет: обзор литературы. <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2013/01/Современные-Взгляды-На-MODY-Диабет.pdf>.
6. Боднар П.М., Кононенко Л.О., Кірієнко Д.В., Кобиляк Н.М. (2015). Цукровий діабет з моногенним типом успадкування: клініка, діагностика та лікування (частина 2). Ендокринологія. 20; 2: 533–544.
7. Attiya K., Sahar F. (2012). Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) Genes: Literature Review. Clinical Practice. 1(1): 4–11.
8. Mahesh Doddabelavangala Mruthyunjaya, Chapla A., Shyamasunder A.H. et al. (2017, Jan). Comprehensive Maturity Onset Diabetes

Лікування MODY-діабету загалом не відрізняється від лікування ЦД 2 типу, проте має свої особливості. Так, показано високий ефект препаратів сульфонілсечовини у його лікуванні, монотерапія якою може забезпечувати контроль глікемії довгі роки [11]. Окрім того, контроль глікемії малими дозами похідних сульфонілсечовини забезпечується краще, ніж інсулінотерапією та метформіном. Перевага надається II поколінню препаратів (глібенкламід, гліклазид, гліпізид, гліквідон, гліметірид), які мають менший ризик виникнення великої кількості побічних ефектів похідних I покоління, таких як гіпоглікемія, посилення апетиту.

Також важливим у лікуванні MODY-діабету є дотримання дієти та помірна, регулярна фізична активність.

У випадках поганого контролю до лікування приєднується інсулінотерапія. Інсулінотерапія є препаратом вибору при лікуванні MODY5 варіанту захворювання [10].

Діагностика патологічних змін вуглеводного обміну у дітей є непростим завданням і потребує детальної оцінки клінічних і лабораторних змін. Раннє виявлення порушень глікемічного профілю лікарем-педіатром, підозра на наявність альтернативного діагнозу та своєчасне скерування до ендокринолога сприятиме більш ранньому початку лікування та профілактики можливих ускладнень у дітей та підлітків з MODY-діабетом.

Автори статті сподіваються, що наведена інформація допоможе практичним лікарям-педіатрам та сприятиме більш кваліфікованому підходу до діагностики станів, пов'язаних із порушеннями обміну глюкози у дитячому віці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

- of the Young (MODY) Gene Screening in Pregnant Women with Diabetes in India. PLOS ONE: 1—15.
9. Haines L., Wan K., Lynn R. (2007). Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. Diabetes care. 30: 1097—1101.
  10. ISPAD. (2009). Diabetes Mellitus in Children and Adolescent. Consensus for clinical practice: 1—240.
  11. Agarwal S.K., Khatri S., Prakash N. et al. (2002). Maturity Onset Diabetes of Young. JIACM. 3(3): 271—277.
  12. Anik A., Catli G., Abaci A., Bober E. (2015). Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. J. Pediatr Endocr Met. 28(3—4): 251—263.
  13. Monogenic Forms of Diabetes: Neonatal Diabetes Mellitus and Maturity-onset Diabetes of the Young. National Diabetes Information Clearinghouse. (2014). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases: 1—12.
  14. Pertusa S., Montserrat P., David M. et al. (2015). Endocrinology & Metabolism International Journal. 2; Is. 4: 1—4.
  15. Rubio-Cabezas O., Hattersley A.T., Njolstad P.R. et al. (2014). The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes. 15; Suppl. 20: 47—64.

## Сведения об авторах:

**Гляделова Наталья Павловна** — к. мед. н., доц. каф. педиатрии №2 НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

**Романкевич Ивана Васильевна** — к. мед. н., ассистент каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.

Статья поступила в редакцию 13.09.2017 г.

## Шановні колеги!

### Повідомляємо

12–13 квітня 2018 р. в м. Одеса відбудеться Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, яка присвячена пам'яті акад. Б.Я. Резника «Нові медичні технології в педіатрії та сімейної медицини». Запрошуємо Вас прийняти участь у роботі конференції.

Конференція буде проходити у вигляді пленарних, секційних засідань, сателітних симпозіумів та стендових доповідей.

Робоча мова конференції: українська, російська, англійська.

Запланована кількість учасників — 800.

#### Пленарні та секційні засідання:

1. Актуальні проблеми клінічної педіатрії
2. Клінічні настанови та протоколи лікування в педіатрії.
3. Раціональна фармакотерапія дітей та новонароджених с позиції доказової медицини.
4. Організація педіатричної допомоги.
5. Діагностика та лікування алергічних, імунологічних, спадкових та метаболічних захворювань.



#### Інформація для доповідачів.

Бажаючи взяти участь у роботі конференції в усній або стендовій формі необхідно зареєструватися на сайті <http://reznik.weebly.com> до **1 квітня 2018 р.**

Доповідь повинна відповідати тематиці конференції, бути доступною до широкого кола слухачів, не містити у собі реклами. Тривалість виступу не повинна перевищувати 15 хвилин. Буде забезпечено мультимедійний супровід доповіді.

Оргкомітет залишає за собою право у відборі доповідей для включення в робочу програму конференції.

Передбачена можливість виступу молодих вчених, докторантів, аспірантів, співшучачів на секційному засіданні з усними або стендовими доповідями. Умови щодо публікації матеріалів знаходяться на сайті конференції <http://reznik.weebly.com>

#### Контактна інформація

##### Голова організаційного комітету:

Член-кор. НАМН України, д. мед. н., професор Аряєв Микола Леонідович

**Офіційна адреса оргкомітету конференції:** 65031, м. Одеса, ул. Воробйова 3, Одеська обласна дитяча клінічна лікарня, Кафедра педіатрії №1, Аряєв Микола Леонідович

З питань організації розміщення науково-медичної інформації на конференції та по іншим технічним питанням:

**Лагодич Дмитро Васильович** — ел. адреса: [Dmitro.V.Lagodych@doctor-best.info](mailto:Dmitro.V.Lagodych@doctor-best.info); тел. (067) 40-55-99-4; (095) 55-16-99-8.

З питань виступу та публікації: **Кожевін Роман Володимирович**, тел. (067) 985-68-17.