

# Цукровий діабет із моногенним типом успадкування: клініка, діагностика та лікування (частина 2)

П.М. Боднар<sup>1</sup>,  
Л.О. Кононенко<sup>1</sup>,  
Д.В. Кирієнко<sup>2</sup>,  
Н.М. Кобиляк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

<sup>2</sup>Київський міський клінічний ендокринологічний центр

**Резюме.** Лекцію присвячено вивченню клініко-діагностичних та лікувальних аспектів цукрового діабету з моногенним типом успадкування. Він зустрічається в 1-2% від усіх випадків постановки діагнозу та виникає в результаті мутацій, які призводять до агенезії підшлункової залози, зменшення функції β-клітин або їх підвищеної деструкції, розвитку інсулінорезистентності. До нього відносять перманентний неонатальний цукровий діабет, транзиторний неонатальний ЦД, MODY-діабет та декілька більш рідкісних синдромів, які окрім діабету проявляються і певними екстрапанкреатичними проявами.

**Ключові слова:** неонатальний цукровий діабет, MODY-діабет, мітохондріальний ЦД, синдромальний ЦД, генетична дисфункція β-клітин, синдроми резистентності до інсуліну.

## Діабет дорослих у молодості (MODY-діабет)

**MODY-діабет** (maturity-onset diabetes of the young – діабет дорослих у молодості) за класифікацією ADA (American Diabetic Association) та WHO (World Health Organization) відноситься до групи: III. Інші типи діабету; А. Генетичні дефекти функції β-клітин. MODY – це сімейна форма діабету, яка виникає в дитинстві, юності чи ранньому

зрілому віці, і характеризується первинним дефектом синтезу інсуліну. Виділяють 5 основних «великих» діагностичних критеріїв:

1. Гіперглікемія зазвичай виникає у віці до 25 років, як мінімум, в одного, а то й у двох членів сім'ї. Перебіг діабету характеризується антиципацією (поява ознак одного і того ж захворювання в нащадків у більш ранньому віці і з важчим перебігом);
2. Аутосомно-домінантний тип успадкування з вертикальною передачею діабету в трьох поколіннях і наявність схожих фенотипів серед інших членів родини;

\* адреса для листування (Correspondence): Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бул. Шевченка, 13, 01601, м. Київ, Україна.  
e-mail: zdovado@ukr.net

## Лекції

3. Відсутність інсулінотерапії протягом 5 років після постановки діагнозу ЦД або клінічно значимі рівні С-пептиду у хворих на інсулінотерапії;
4. Рівень інсуліну в нормальних межах, незважаючи на незначну гіперглікемію, що свідчить про первинний дефект  $\beta$ -клітинної функції;
5. Надмірна маса тіла чи ожиріння рідко асоційовані з діабетом типу MODY.

На сьогодні ідентифіковано 6 генів, відповідальних за розвиток MODY. Один із них кодує фермент глюкокіназу, а інші 5 – фактори транскрипції: HNF-1 $\alpha$ , HNF-4 $\alpha$ , HNF-1 $\beta$ , (гепатоцитарний ядерний фактор), NeuroD1 (нейрогенний фактор диференціації 1), Irf-1 (інсуліновий промотерний фактор 1) (табл. 2).

Найбільш розповсюдженими є 2-й та 3-й субтипи MODY-діабету – на них припадає 2/3 усіх випадків.

**MODY-2** виникає внаслідок мутації в гені глюкокінази. Глюкокіназа є ключовим ферментом у гепатоцитах та  $\beta$ -клітинах острівців Лангерганса, який каталізує фосфорилування глюкози до глюкозо-6-фосфату, що є необхідним для достатнього утворення АТФ та синтезу інсуліну. У дослідженнях, в яких вивчали глюкокіназу як ген-кандидат у пацієнтів із діабетом MODY-2 та їх сімей, показано, що більше 150 мутацій у гені можуть викликати даний субтип діабету. Діабет MODY-2 в гомозигот характеризується розвитком ПНЦД, а в гетерозигот – сприяє зниженню синтезу глікогену та підвищенню глюконеогенезу в печінці, що в сумі призводить до розладів мета-

болізму глюкози в печінці та в подальшому розвитку порушення гіперглікемії натще. У більшості хворих, які є носіями гетерозиготної мутації в гені GSK, рівень глюкози в плазмі крові натще знаходиться в межах від 5,5 до 8,0 ммоль/л, зберігається адекватна відповідь інсуліну, що проявляється невеликим приростом глюкози в крові (<3 ммоль/л у 70% пацієнтів) через 2 год. після перорального навантаження глюкозою. Саме це пояснює, чому рівень HbA<sub>1c</sub> рідко перевищує 7,5% і чому в таких хворих рідко розвиваються мікросудинні ускладнення. Приблизно половині таких хворих помилково виставляється діагноз ЦД 1 чи 2 типу з огляду на дворазово підвищений рівень глюкози натще і/або результат перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ). Підсумовані діагностичні ознаки MODY-2 представлені в табл. 3.

Порушена глікемія натще виникає в ранньому дитинстві та зберігається в подальшому, характеризується м'яким перебігом, легко коригується за допомогою дієти. У більшості випадків цукрознижувальні засоби не використовуються, оскільки їх ефект для досягнення компенсації мінімальний. Gill-Carey у своєму дослідженні спостерігав у 28 пацієнтів ідентичні рівні HbA<sub>1c</sub> (6,3%) до і після лікування як інсуліном, так і іншими цукрознижувальними препаратами в таких хворих. Проте винятком є вагітність, коли використання цукрознижувальних засобів є необхідним, особливо при надмірній масі плода.

**MODY-3** виникає внаслідок мутації в гені фактора транскрипції HNF-1 $\alpha$ . На сьогодні описано більше 150 мутацій у промоторній та кодуючих ділянках даного гена. У таких пацієнтів діабет дебютує в період від 10 до 40 років і проявляється порушенням глюкозоопосередкованого синтезу інсуліну. Для MODY-3 характерний більш важкий перебіг, який уже через 3-5 років після дебюту може потребувати інсулінотерапії, але оскільки більшість із таких хворих проявляють виражену чутливість до гіпоглікемічного ефекту препаратів

**Таблиця 2.** Генетична класифікація та клінічні фенотипи підтипів MODY

Тип MODY	Ген	Хромосомний регіон	Тип успадкування	Клінічний фенотип
<b>MODY1</b>	HNF4A	20q13.12	АД	Неонатальний гіперінсулінізм, діабет
<b>MODY2</b>	GSK	7p13	АД	Порушення глікемії натще (із раннього дитинства) – у гетерозигот, перманентний неонатальний ЦД – у гомозигот
<b>MODY3</b>	HNF1A	12q24.31	АД	ЦД із дебютом у 10-40 років
<b>MODY4</b>	IPF-1/ PDX-1	13q12.2	АД	ЦД, агенезія підшлункової залози з вираженою екзокринною недостатністю в гомозигот
<b>MODY5</b>	HNF1B	17q12	АД	ЦД, гіпоплазія підшлункової залози, полікістоз нирок
<b>MODY6</b>	Neurod1	2q31.3	АД	ЦД

**Таблиця 3.** Діагностичні критерії діабету MODY-2

- Наявність постійної і стабільної гіперглікемії натще (зазвичай у межах від 5,5 до 8,0 ммоль/л) протягом декількох місяців або років;
- HbA<sub>1c</sub>, як правило, незначно перевищує верхню межу норми (5,5-5,7%);
- У пероральному глюкозотолерантному тесті (ПГТТ) приріст глюкози як правило не перевищує <3,5 ммоль/л (у 70% хворих). Проте через мінливість ПГТТ інтерпретація його результату не повинна враховуватись як абсолютний критерій;
- У батьків може діагностуватись «цукровий діабет 2 типу». Оскільки MODY-2 успадковується за автосомно-домінантним типом, у одного з батьків діагностується незначне підвищення глюкози в крові натще (у межах 5,5-8,5 ммоль/л). Тестування зовні здорових батьків на порушення глікемії натще відіграє важливу роль для ідентифікації мутації в гені глюкокінази.

сульфонілсечовини, лише 30-40% із них знаходяться на інсулінотерапії. Перспективними для лікування даного типу ЦД є препарати інкретинового ряду. Додавання до стандартної терапії двом хворим із MODY-3 ситагліптину в дозі 100 мг/добу призводило до зниження  $HbA_{1c}$  до 6,3% (базовий рівень 7,2 і 8,8%) та покращання функції  $\beta$ -клітин.

Порівняно з MODY-2 такі хворі знаходяться в групі більшого ризику щодо розвитку хронічних ускладнень. HNF-1 $\alpha$  експресується в клітинах ниркових каналців, тому мутація в даному гені проявляється зниженням ниркового порогу для глюкози, що веде до порушення експресії глюкозного транспортера та розвитку дисфункції ниркових каналців. За даними літератури, мутація в гені HNF-1A також призводить до порушення ліпідного обміну, що часто клінічно проявляється ліпоїдним некробіозом. Підсумовані діагностичні ознаки MODY-3 представлені в **табл. 4**.

**MODY-1** та **MODY-5** виникають внаслідок мутацій у генах факторів транскрипції HNF-4 $\alpha$  та HNF-1 $\beta$  відповідно. За даними різних авторів, ці два субтипи MODY-діабету зустрічаються в різних популяціях значно рідше. Для цих субтипів діабету, порівняно з MODY-3, характерні як певні спільні ознаки, так і специфічна для кожного гетерогенність. Так, дебют діабету в основному припадає на 2-3 декаду життя. Як і MODY-3, дані субтипи асоційовані з важчим перебігом захворювання, який потребує раннього використання інсулінотерапії. При цьому пацієнти з MODY-5 раніше переходять на інсулінотерапію після дебюту діабету, а також потребують інтенсивнішої схеми. Порівняно з MODY-3 близько 60-70% хворих у перші роки отримують інсулін. Потреба в інсулінотерапії прямо корелює з різко вираженою генералізованою втратою маси  $\beta$ -клітин, яка спо-

стерігається при недостатності HNF-1 $\beta$ . Хворі з даними субтипами MODY також знаходяться в групі високого ризику щодо розвитку мікро- та макросудинних ускладнень.

Мутації в HNF-1 $\beta$  відповідають за виникнення MODY-5 і важкого захворювання нирок, яке може проявитись перед виникненням порушення толерантності до глюкози. Найпоширенішим фенотипом, асоційованим з MODY-5, є полікістоз нирок і/або конкретні гістологічні порушення, які трактуються як меганефрос, який об'єднують у дискретний клінічний синдром – RCAD (полікістоз нирок і діабет). Крім того, у деяких жінок-носіїв були описані інші екстрапанкреатичні прояви, які включають маткові і статеві аномалії, патологічні печінкові тести, подагру та шлунково-кишкові порушення по типу пілоростенозу.

HNF-1 $\beta$  відіграє важливу роль у розвитку нирки та диференціації нефрона, а також є одним із основних транскрипційних факторів, який відповідає за проліферацію, ріст та диференціацію підшлункової залози під час ембріонального розвитку. Тому мутації HNF-1 $\beta$  часто викликають гіпоплазію підшлункової залози. У цілому, останні дослідження показали, що точкові мутації або делеції в гені HNF-1 $\beta$  становлять більшу частину випадків, які проявляються в клінічний фенотип відповідно до MODY-5.

HNF-4 $\alpha$  належить до суперсімейства стероїдних/тиреоїдних рецепторів. Показано, що довголанцюгові вищі жирні кислоти можуть змінювати транскрипційну активність HNF-4 $\alpha$  і цим самим контролювати секрецію інсуліну.

MODY-1 характеризується вираженою варіабельністю клінічних проявів – від асимптоматичних транзиторних порушень до швидко прогресуючих клінічних форм із можливим розвитком кетоацидозу, нерідко на тлі ожиріння. У хворих із мутацією в гені HNF-4 $\alpha$  порушений біосинтез тригліцеридів та аполіпопротеїдів, що проявляється зниженням їх рівня в сироватці крові відповідно на 50 і 25%.

Цікаво, що дослідження по вивченню ваги при народженні та частоти неонатальної гіпоглікемії в носіїв мутацій HNF-1 $\alpha$  і HNF-4 $\alpha$  показали, що мутації HNF-4 $\alpha$  асоційовані зі збільшенням маси тіла при народженні і макросомією, а також можуть бути причиною неонатальної гіпоглікемії. У цих дослідженнях встановлено ключову роль HNF-4 $\alpha$  в регулюванні внутрішньоутробного синтезу інсуліну підшлунковою залозою, що визначає масу тіла плода при народженні. Парадоксально, що гіперінсулінемія в утробі матері і в неонатальний період може пізніше еволюціонувати до порушення секреції інсуліну і, у подальшому, розвитку діабету.

**Таблиця 4.** Діагностичні критерії MODY-3

- Діабет, який дебютує в юному віці і для якого не є характерними критерії інсулінозалежності: не розвивається кетоацидоз за відсутності інсуліну; хороший глікемічний контроль на невеликих дозах інсуліну або визначається C-пептид у плазмі, коли хворий на інсулінотерапії з рівнем глюкози >8 ммоль/л (період «медового місяця» протягом 3 і більше років);
- Сімейний анамнез обтяжений по ЦД. Як правило, у когось із батьків у віці 20-40 років діагностується ЦД 1 типу або інсулінозалежний. Також характерна наявність ЦД у бабусі чи дідуся, який часто діагностується після 45 років;
- Приріст глюкози після 2 годин в ПГТТ, як правило, перевищує 5 ммоль/л, хоча рівень глікемії натще на початкових етапах може бути в нормі;
- Наявність глюкозурії при відносно нормальному рівні глюкози в крові, оскільки в даних пацієнтів низький нирковий поріг;
- Незадовільний глікемічний профіль до початку терапії препаратами сульфонілсечовини, який змінюється розвитком гіпоглікемії після їх призначення, оскільки у хворих підвищена чутливість до даних пероральних цукрознижувальних засобів.

## Лекції

Діабет, що є наслідком мутацій у генах IPF-1/PDX-1 (**MODY-4**) і NEUROD1 (**MODY-6**) відрізняється в деяких патофізіологічних аспектах від підтипів, пов'язаних із HNF-1 $\alpha$ , -4 $\alpha$  і -1 $\beta$ . Загальною функціональною особливістю білків Irf-1/Pdx-1a та Neurod1 є пряма взаємодія з найбільш активною частиною промотора гена інсуліну. Деякі мутації в даних генах проявляються фенотипами, аналогічними MODY-1, -3 і -5. Проте, деякі інші, які асоційовані з діабетом, не відповідають строгим вузьким критеріям MODY. Так, наприклад, діабет може дебютувати між четвертою та шостою декадою життя. Деякі носії страждають на ожиріння і рівень інсуліну в таких пацієнтів істотно не відрізняються від такого в здорових осіб. Таким чином, гіпоінсулінемія має досить відносний характер і порушення толерантності до глюкози виникає разом з IP.

В ембріональному періоді PDX1 в основному експресується разом із геном інсуліну, що необхідно для нормального розвитку  $\beta$ -клітин. Він є одним з основних транскрипційних факторів, який має вирішальне значення для розвитку як ендокринної, так і екзокринної частини підшлункової залози. PDX1 виступає в якості основного транскрипційного регулятора специфічних генів  $\beta$ - і  $\delta$ -клітин підшлункової залози в дорослих, а саме, препроінсуліну, GLUT-2 і GSK у  $\beta$ -клітинах, і соматостатину – у  $\delta$ -клітинах.

У гетерозиготних носіїв мутацій клінічно фенотипи проявляються в межах від порушеної толерантності до глюкози до інсуліннезалежного діабету. У дітей, які народились як носії гомозиготної мутації в гені PDX1, спостерігалась агенезія підшлункової залози з важкою екзокринною недостатністю.

У базі даних OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – Менделівська Спадковість у Людини Онлайн) зареєстровано ще декілька нових синдромів, які асоційовані з розвитком ЦД за типом MODY. Генетична характеристика, патофізіологічні аспекти розвитку ЦД і клінічна симптоматика даних синдромів представлені в **табл. 5**.

### Мітохондріальний ЦД

Мітохондріальні захворювання – це група клінічно гетерогенних нозологічних одиниць, які виникають внаслідок порушення функції дихального ланцюга мітохондрій. Вони розвиваються внаслідок мутацій у мітохондріальній або ядерній ДНК, оскільки гени обох геномів кодують процеси окисного фосфорилування. Деякі мітохондріальні розлади проявляються моноорганним ураженням (наприклад, вроджена атрофія зорового нерва Лебера),

**Таблиця 5.** Генетична характеристика, патофізіологічні аспекти розвитку і клінічна симптоматика синдромів MODY-7 – MODY-11

Тип MODY	Ген/білок	Хромосомний регіон	Тип успадкування	Клінічний фенотип / патофізіологічні аспекти розвитку ЦД
<b>MODY-7</b>	KLF11	2p25.1	АД	KLF11 (Kruppel-like transcription factor) транскрипційний фактор, який регулює транскрипцію в $\beta$ -клітинах. Мутації (T220M і A347S) в даному гені призводять до зниження експресії PDX-1 в острівцях Лангерганса та розвитку ЦД, фенотипово близького до 2 типу
<b>MODY-8</b>	CEL	9q34.2	АД	Розвиток ЦД із ліпоматозом підшлункової залози і екзокринною недостатністю
<b>MODY-9</b>	PAX4	7q32.1	АД	Розвиток ЦД внаслідок недостатньої закладки в ембріональний період $\beta$ -клітин та зниження їх здатності до регенерації. Ранній розвиток ниркової недостатності
<b>MODY-10</b>	INS	11p15.5	АД	Мутація в гені INS (R46Q) призводить до синтезу структурно нестабільного інсуліну, що проявляється розвитком ЦД у віці 20 років. Адекватний глікемічний контроль довгий час досягається за допомогою дієти, а в подальшому препаратами сульфонілсечовини
<b>MODY-11</b>	BLK	8p23.1	АД	BLK (B-lymphocyte kinase) експресується в $\beta$ -клітинах. Вона підвищує утворення інсуліну і його виділення у відповідь на глюкозу шляхом позитивної регуляції факторів транскрипції Pdx1 і Nkx6.1. Даний ефект BLK значно послаблюється в носіїв Ala71Thr- мутації, що призводить до розвитку ЦД

але більшість із них характеризується залученням у патологічний процес декількох систем органів. Факторами, які наводять на думку про наявність мітохондріального захворювання, є успадкування по материнській лінії і наявність виражених неврологічних порушень із міопатичними розладами. У науковій літературі описано низку мутацій у мітохондріальній ДНК, які можуть призвести до розвитку діабету. Але найчастіше зустрічається заміна А на G у 3243-му положенні гена мітохондріальної тРНК. Ця мутація була описана в сім'ї з легкою формою ЦД2 з початком у дорослому віці і нейросенсорною приглухуватістю – MIDD-синдром (diabetes and maternally inherited deafness – діабет, успадкований по материнській лінії з глухотою). Діабет, що є результатом цієї мутації, також може

бути частиною MELAS-синдрому (мітохондріальна енцефалопатія, молочнокислий ацидоз і транзиторні ішемічні атаки) і синдрому Кернса-Сейра (зовнішня ідіопатична офтальмоплегія, пігментний ретиніт і атривентрикулярна блокада серця).

Мітохондріальний діабет зазвичай діагностується на 3-5 декаді життя (середній вік 37 років), але може маніфестувати в діапазоні 11-67 років. Гіперглікемія на момент діагностики зазвичай помірна, легко компенсується дієтою, але надалі має тенденцію до прогресування. Механізм виникнення діабету ймовірно пов'язаний як із втратою чутливості  $\beta$ -клітин до глюкози (глюкозотоксичність), так і зі зниженням синтезу інсуліну. Специфічного лікування мітохондріального діабету не існує і пацієнти зазвичай потребують інсулінотерапії при встановленні діагнозу.

**Синдром Вольфрама.** Цей синдром (також відомий як DIDMOAD – нецукровий діабет, цукровий діабет, атрофія зорового нерва і глухота) є рідкісним прогресивним нейродегенеративним захворюванням, яке успадковується за автосомно-рецесивним типом. Інсулінзалежний ЦД, який виникає протягом перших років життя, і двостороння прогресивна атрофія зорового нерва є достатніми критеріями для постановки діагнозу. Інші особливості включають двосторонню прогресуючу нейросенсорну приглуховатість, нецукровий діабет центрального генезу, дисфункцію автономної нервової системи, яка призводить до розвитку нейропатичного сечового міхура та інших ознак нейродегенерації, включаючи мозочкову атаксію, міоклональну епілепсію і атрофію стовбура мозку. Також у хворих із даним синдромом може розвиватись гіпогонадизм, який є більш поширеним серед чоловіків. Гіпогонадизм може бути як гіпогонадотропним (центрального генезу), так і гіпергонадотропним (вторинний по відношенню до недостатності статевих залоз). Повний фенотип зустрічається приблизно в 75% пацієнтів. Це діабет не автоімунного генезу, зазвичай він дебютує з кетоацидозу і характеризується низькою поширеністю мікросудинних ускладнень. Клінічні прояви недостатності інсуліну з'являються в середньому у віці близько 6 років. Середній вік смерті при синдромі Вольфрама - 30 років, а розвиток повного фенотипу спостерігається зі збільшенням віку.

Ген, відповідальний за розвиток синдрому WFS1, розташований на 4 хромосомі (4p16.1). На сьогоднішній день ідентифіковано вже близько 150 мутацій, які розподілені на будь-яких ділянках гена. У 95% випадків їх складають міссенс і нонсенс мутації, а також делеції у 8-му екзоні гена. У європеоїдів найбільш розповсюдженими

є інактивуючі мутації в С-термінальному кінці (с. 2648-2651delTCTT; F883fsX950). WFS1 кодує поліпептид вольфрамін, який складається із 890-амінокислот. Вольфрамін – це трансмембранний білок, розташований в ендоплазматичному ретикулумі, який виконує функцію Са-каналу. Інактивація WFS1 призводить до стресу в ендоплазматичному ретикулумі і розвитку  $\beta$ -клітинної дисфункції. Отже, порушення функції вольфраміну призводить до розвитку апоптозу, що у свою чергу, веде до нейродегенеративних змін та втрати маси  $\beta$ -клітин.

**Синдром Роджерса.** Тіамінчутлива мегалобластна анемія (ТЧМА) або синдром Роджерса – рідкісний генетичний синдром з автосомно-рецесивним типом успадкування, для якого характерний ранній розвиток клінічної тріади – мегалобластної анемії, чутливої до лікування тіаміном, що поєднується з діабетом і нейросенсорною приглуховатістю. Даний синдром було вперше описано в 11-річній дівчині, лікування тіаміном у якої призводило до зниження потреби в інсуліні на 50%. Мегалобластна анемія зазвичай проявляється в ранньому дитинстві або в підлітковому віці. При дослідженні біоптатів кісткового мозку виявляються мегалобластні еритробласти з мітохондріями, заповненими залізом (кільцеві сидеробласти). Анемія добре коригується вітаміном В<sub>1</sub> у фармакологічній дозі 25-75 мг/добу, у той час як рекомендована добова потреба в тіаміні становить 1,5 мг/добу. Незважаючи на позитивний терапевтичний ефект, у біоптатах кісткового мозку залишаються макроцити, що свідчить про наявність постійної еритропоетичної аномалії. При відміні тіаміну часто спостерігається рецидив анемії.

Втрата слуху в основному виявляється в дітей раннього віку, проте може діагностуватись у більш пізній період, тоді як симптоми мегалобластної анемії і діабету присутні. Прогресивна нейросенсорна приглуховатість є необоротною, а лікування тіаміном не запобігає розвитку дефектів слуху. Патогенез нейросенсорної глухоти до кінця не з'ясований, проте експериментальні дослідження свідчать, що вибіркова втрата внутрішніх волоскових клітин у равлику (cochlea) може бути причиною дефектів слуху при синдромі Роджерса.

На додаток до основної клінічної тріади, у хворих із синдромом Роджерса зустрічається атрофія зорового нерва та серцево-судинні порушення, які включають раптову смерть, серцеву недостатність, пароксизмальну передсердну тахікардію і вроджені вади серця. У 27% хворих із ТЧМА діагностують виражений неврологічний дефіцит, включаючи інсульт і генералізовані приступи епілепсії.

ЦД зазвичай дебютує з глюкозурії або з симптомами дегідратації, які пов'язані з інтеркурентною інфекцією. У більшості хворих дози інсуліну в межах 0,5 Од/кг маси на день достатньо для підтримки хорошого глікемічного контролю впродовж першої декади життя. Потреба в інсуліні збільшується з настанням статевої зрілості. В усіх дітей не виявляються антитіла до клітин острівців і декарбоксилази глутамінової кислоти (GAD). Після додавання до стандартної терапії тіаміну в дозі >25 мг/добу у хворих відмічається початкове покращання HbA<sub>1c</sub> і зниження дози інсуліну, яке втрачається в період статевого дозрівання, коли потреба в інсуліні збільшується. Вчені спостерігали двох дітей з Італії, яких лікували вітаміном B<sub>1</sub> з дитинства, але в період пубертату у зв'язку з погіршенням глікемічного профілю до терапії додали пероральні цукрознижувальні засоби. В обох пацієнтів у кінці статевого дозрівання спостерігалося зниження першої фази відповіді інсуліну на глюкозу і функції β-клітин.

Синдром Роджерса виникає внаслідок мутації в гені Slc19a2. Цей ген кодує мембранний білок, що є високоафінним транспортером для тіаміну (ТНТН-1). Транспорт тіаміну здійснюється двома шляхами: активним за участі ТНТН-1 і пасивним за участі низькоафінних транспортерів. Після захоплення клітинами тіамін перетворюється на його активну форму – тіамін пірофосфат, який необхідний для нормального функціонування транскетолази – ключового ферменту пентозофосфатного шунта, який бере участь в утворенні рибози, необхідної для біосинтезу нуклеїнових кислот. Мутації в гені SLC19A2 ведуть до збільшення швидкості апоптозу в клітинах, які мають високий рівень синтезу нуклеїнових кислот, наприклад, у червоному кістковому мозку чи в β-клітинах підшлункової залози. У біохімічних дослідженнях на культурах фібробластів або еритроцитів від осіб із ТЧМА продемонстрована низька внутрішньоклітинна концентрація тіаміну, яка веде до аберантного синтезу РНК і розвитку мегалобластної анемії. У Slc19a2-/- дефіцитних мишей виявляють мегалобластичну анемію, ЦД і нейросенсорну приглухуватість тільки за наявності дефіциту тіаміну в харчовому раціоні.

**Синдроми резистентності до інсуліну.** У даний час ідентифіковано більше 20 синдромів із моногенним успадкуванням, для яких характерна виражена ІР. При цьому кожний генетичний синдром, асоційований з ІР, має свої клініко-лабораторні та патогенетичні особливості.

ІР при цих синдромах виражена, рівень інсуліну варіює від 50-70 до 300 мкОд/мл і вище натще

і від 300-400 до 2500-5000 мкОд/мл після стимуляції глюкозою. Така ІР може бути обумовлена дефектами рецептора інсуліну і великою кількістю різних сигнальних молекул, що беруть участь у найважливіших етапах внутрішньоклітинної трансдукції інсулінового сигналу. До теперішнього часу найбільш вивченими є дефекти рецептора інсуліну. Вони надзвичайно рідко зустрічаються в клінічній практиці. У світовій практиці описано не більше 50 мутацій у гені рецептора інсуліну при таких станах як синдром Донахью, синдром Рабсона-Менденхола і синдромі інсулінорезистентності типу А (у 10-20% хворих).

Мутації гена рецептора інсуліну за Taylor та співавт. [16] поділяються на п'ять класів, які обумовлюють: порушення процесу синтезу рецептора, порушення транспортування рецептора до поверхні клітини, зниження афінності рецептора до інсуліну, зниження активності тирозинкінази і прискорене руйнування рецептора.

Основними симптомами всіх синдромів резистентності до інсуліну є acanthosis nigricans, надлишок андрогенів і значне підвищення концентрації інсуліну за відсутності ожиріння. Чим важче резистентність до інсуліну і чим раніше вона проявляється, тим більш ймовірний розвиток діабету. Основні клінічні ознаки цих синдромів представлені в **табл. 6**.

Пацієнти з **синдромом Донахью** (лепречаунізм) мають важку внутрішньоутробну затримку в рост, і в них спостерігається повна відсутність підшкірно-жирової клітковини при народженні, дисморфізм лицьового скелету («ельфоподібне обличчя») з великими кулястими очима і мікрогнатією), роздутий живіт, гірсутизм, гіперплазія статевого члена в хлопчиків, клітора – у дівчаток, кістозні зміни яєчників у дівчаток. Можливі вади розвитку внутрішніх органів – легенів, нирок, випадання прямої кишки і порушення гомеостазу глюкози, яке характеризується гіпоглікемією натще і постпрандіальною гіперглікемією. Хворі з синдромом Донахью гинуть у ранньому дитячому віці (зазвичай у віці до 2 років). Також характерні епізоди гіпоглікемії натще і виражена постпрандіальна гіперглікемія. У крові гіперінсулінемія досягає дуже високих цифр (500-5000 мкОд/л). Для компенсації ЦД необхідні величезні дози екзогенного інсуліну. Причиною ІР є різні мутації екстрацелюлярного домену рецептора інсуліну, які призводять до зменшення взаємодії інсуліну з рецептором, швидкості транспорту рецептора до мембрани, дисоціації інсуліну від рецептора і т.д. Зв'язувальна здатність рецептора інсуліну становить менше 10% від нормальної.

**Таблиця 6.** Основні клінічні ознаки синдромів інсулінорезистентності

Синдром	Ген	Клінічні симптоми	Acanthosis nigricans	Підвищення андрогенів, гіпертрихоз	Інсулін
<b>Дефекти рецептора інсуліну без ожиріння</b>					
Лепречаунізм	INSR	Змінені риси обличчя, великі геніталії, малий зріст для віку гестації та затримка росту, рідко виживають до 6 міс.	виражений	↑↑↑, СПЯ	↑↑↑
Рабсона-Менденхола	INSR	Виражена затримка росту, ненормальне розташування зубів	виражений	↑↑↑, СПЯ	↑↑↑
Інсулінорезистентності типу А	INSR	Резистентність до інсуліну без надлишку ваги	виражений	↑↑↑, СПЯ	↑↑↑
<b>Дефекти рецептора інсуліну з ожирінням</b>					
HAIR-AN синдром	INSR	Резистентність до інсуліну з ожирінням	виражений	↑↑↑, СПЯ	↑↑↑
<b>Спадкові синдроми з ожирінням</b>					
Синдром Альстрема	ALMS1	Ожиріння до року, гостра кардіоміопатія, пігментна дистрофія сітківки, прогресуюча нейросенсорна приглухуватість, захворювання нирок і печінки, гіпогонадизм	виражений	-	↑↑
Синдром Барді-Бідла	BBS	Центральне ожиріння, пігментна дистрофія сітківки, полідактилія, полікістоз нирок, гіпогонадизм і уповільнення розумового розвитку, фіброз печінки, атаксія, розлади мови, асиметрія вісцеральних органів.	рідко	-	↑
<b>Ліподистрофії</b>					
Синдром Берардініелі-Сейпа	AGPAT2/ seipin (BSCL2)	Майже повна відсутність жирової тканини, прискорений лінійний ріст, випередження кісткового віку, гепато- і спленомегаля, пупкова грижа, акромегалоїдні риси: гіпертрофічна кардіоміопатія і помірне відставання в розумовому розвитку.	виражений	↑, СПЯ	↑↑
Сімейна часткова ліподистрофія типу Дунінган	LMNA	Нормальний розподіл жирової тканини в дитинстві. Зникнення підшкірного жиру відбувається в основному на верхніх і нижніх кінцівках і спостерігається з настанням пубертату. Даний тип синдрому асоційований із непереносністю фізичних навантажень, м'язовими болями, кардіоміопатією і порушенням провідності, таких як передсердна фібриляція, що вимагає імплантації водія ритму.	рідко	зрідка	↑↑
Сімейна часткова ліподистрофія, пов'язана з мутаціями гена PPARγ	PPARγ	Зникнення підшкірного жиру на обличчі, верхніх і нижніх кінцівках. Гіпертригліцеридемія, гіпертонія.	рідко	↑↑, СПЯ	↑↑

Перспективною в лікуванні синдромів ІР є терапія з використанням рекомбінантного людського ІФР-1 (rhIGF-I) самостійно або в поєднанні з його зв'язувальним білком (IGFBP-3). Рекомбінантний IGF-I покращує утилізацію глюкози шляхом активації сигналів від рецепторів IGF-1. Терапія rhIGF-I призводить до покращання функції β-клітин підшлункової залози і відіграє важливу роль у підтримці секреції інсуліну, а тому може використовуватись в якості першої лінії терапії. Раніше вважалося, що хворі лепречаунізмом не доживають до 1-2 річного віку. Проте Fukunaga та ін. продемонстрували, що раннє лікування rhIGF-I хворих із синдромом Донахью призводить до продовження життя в таких пацієнтів. Вчені не виявили ніяких побічних ефектів терапії, окрім великого розміру зубів і черепно-лицевого диморфізму в процесі росту. Терапія rhIGF-I покращує глікемічний контроль і призводить до зниження рівня інсуліну за короткий термін. Інша група вчених спостерігала хворого з лепречаунізмом, якому на момент доповіді було 11 років і 11 місяців і який

отримував постійну терапію протягом усього життя. Пацієнт почав отримувати лікування rhIGF-I у віці 1 рік і 7 місяців у стартовій дозі 0,1 мг/кг маси тіла двічі на день підшкірно, а потім доза була збільшена до 0,05-0,2 мг/кг маси тіла. У літературі описано наступні побічні ефекти: затримка рідини, карпальний тунельний синдром та загострення ретинопатії, які можуть обмежувати використання даного терапевтичного підходу.

При синдромі **Рабсона-Менделхола**, на відміну від синдрому Донахью, ІР менш важка, діти живуть до 5-15 років. Гіперінсулінемія досягає 500-2000 мкОд/мл і вище. ЦД для досягнення адекватної компенсації вимагає призначення великих доз інсуліну (до 500 Од/добу). Для даного синдрому характерні прискорене зростання, гіперплазія ясен, ознаки псевдопередчасного статевого дозрівання, acanthosis nigricans, густе і повільно зростаюче волосся на голові і потовщені нігті. Нерідко виявляється гіперплазія шишкоподібної залози, причина якої не встановлена, із можливим підвищенням її мелатонінутворюючої функції. Для ЦД характер-

## Лекції

ний лабільний перебіг зі схильністю до постійного кетоацидозу, який погано піддається компенсації. Причиною IP є мутації в інтрацелюлярному домені рецептора інсуліну, що призводить до зниження зв'язування інсуліну з рецептором більш ніж на 70% від норми. У 2004 році вперше повідомлено про ефективність рекомбінантного лептину в лікуванні синдрому у двох хворих, які отримували 2000 мг метформіну та 2 мг розиглітазону щодня, причому хворий брат отримував ще 300 Од інсуліну на добу. Призначення лептину протягом 10 міс. призвело до зниження глікемії натще, HbA<sub>1c</sub> і рівня інсуліну на 40-60% (міжнародний конгрес ендокринологів, Лісабон 2004).

Канн і співавт. в 1976 році розділили синдром інсулінорезистентності з акантозом на тип А і тип В. Синдром інсулінорезистентності типу В було описано в жінок середнього і літнього віку з автоімунними захворюваннями, які мали блокуючі антитіла до рецептора інсуліну. **Синдром інсулінорезистентності типу А** було описано в худих дівчат підліткового віку, що мають виражену IP, acanthosis nigricans, виражену гіперандрогенію яєчникового генезу. У допубертатному віці єдиним клінічним симптомом є наявність acanthosis nigricans. У період статевого дозрівання з'являються помірно виражені ознаки гіперандрогенії (гірсутизм, акне), ановуляторний менструальний цикл, олігоменорея аж до аменореї. Зміни у вмісті статевих і гонадотропних гормонів близькі до таких при синдромі полікістозних яєчників. Порушення вуглеводного обміну в багатьох підлітків відсутні. Мутації рецептора інсуліну мають автосомно-домінантний або рецесивний тип спадкування з різним ступенем пенетрантності. Діабет або порушена толерантність до глюкози є одним із найбільш пізніх проявів синдрому і можуть бути компенсовані за допомогою метформіну.

**Синдром Альстрема** – захворювання, що передається автосомно-рецесивним шляхом. До складу синдрому входять: дистрофія сітківки, сенсоневральна приглухуватість, ранній дебют ожиріння (до року), ЦД, гіперліпідемія, кардіоміопатія, патологія печінки. Поширеність – менше 1:100 000 дитячого населення.

Прогресуюча дистрофія колбочок сітківки викликає ністагм і світлобоязнь, що спостерігаються з грудного віку і призводить до сліпоти в другій декаді життя; глухота розвивається вже в дитячому віці. Можливий розвиток дилатативної кардіоміопатії в будь-якому віці, починаючи з грудного. Ожиріння також розвивається в грудному віці, а ЦД виникає в 70% пацієнтів у другому або третьому десятилітті з вираженим гіперінсулінізмом

**Таблиця 7.** Вік виявлення і поширеність основних клінічних симптомів при синдромі Альстрема

Клінічний симптом	Вік виявлення, діапазон (середнє)	Поширеність
Пігментна дистрофія сітківки	0-15 місяців (5 місяців)	100%
Ожиріння	0-5 років (2,5 роки)	98%
Прогресуюча нейросенсорна приглухуватість	2-25 років (9 років)	88%
Дилатативна кардіоміопатія	2 нед. – 4 міс.	42%
Рестриктивна кардіоміопатія	Ювенільний – 30 років	18%
IP	4-30 років (16 років)	92%
ЦД2	8-40 років (16 років)	68%
Затримка психічного розвитку	0-16	25-30%
Низький зріст	Пубертат – дорослий вік	98%
Гіпогонадотропний гіпогонадизм	Після 10 років	78% чоловіків
Урологічні захворювання	Пубертат – дорослий вік	48%
Захворювання нирок	Пубертат – дорослий вік	Різна, прогресує з віком
Захворювання печінки	8-30 років	23-92%

і IP. Клінічно визначається acanthosis nigricans, артеріальна гіпертензія. Часто зустрічаються стеатогепатоз, гіпогонадотропний гіпогонадизм у пацієнтів чоловічої статі, гіпотиреоз. Характерна макропротеїнурія, що розвивається в другій декаді життя. Вік виявлення і поширеність основних клінічних симптомів при синдромі Альстрема представлена в **табл. 7**.

Кардіоміопатія є причиною смерті в перші три десятиліття життя (27%), ниркова недостатність – у більш зрілому віці.

Мутації в гені ALMS1, який локалізований у локусі 2p13.1, було описано у 2002 р. Ген ALMS1 складається з 23 екзонів і кодує поліпептид із 4169 амінокислот із молекулярною масою 461,2 кДа. Білок ALMS1 має невідому функцію, визначається близько центросом. Передбачається, що він бере участь у внутрішньоклітинному транспорті. У лікуванні пацієнтів дитячого віку перевагу надають дієтотерапії та препаратам бігуанідів, також ефективним є призначення інсуліну. Гіпертригліцеридемія, яка часто зустрічається в дітей, добре коригується призначенням фібрів або нікотинової кислоти. Хворим із синдромом Альстрема рекомендовано часте проведення ЕхоКГ для моніторингу можливого розвитку кардіоміопатії. Артеріальна гіпертензія піддається корекції інгібіторами АПФ.

**Синдром Барді-Бідла** – генетична патологія людини, що відноситься до групи ціліопатій. Синдром є рідкісним генетичним захворюванням, що



зустрічається з частотою 1:120000 новонароджених в Європі та Північній Америці. Водночас у закритих популяціях острова Ньюфаундленд або бедуїнських кланів Кувейту і Саудівської Аравії частота виникнення захворювання може досягати співвідношення 1:13000. Для клінічного діагностування синдрому необхідна наявність як мінімум чотирьох із шести первинних симптомів – центрального ожиріння, паличко-колбочкової дистрофії сітківки (атиповий пігментний ретиніт), полідактилії, полікістозу нирок, гіпогонадізму і уповільнення розумового розвитку. Вторинними симптомами також можуть бути фіброз печінки, атаксія, розлади мови, асиметрія вісцеральних органів, патологія зубів (гіоплазія зубної емалі, маленькі коріння, гіподонтія), аносія, втрата слуху.

Середній вік на момент постановки діагнозу становить 9 років, хоча батьки починають помічати відхилення у своїх дітей у 3-річному віці. Маса тіла при народженні як правило нормальна. Значне збільшення ваги починається протягом першого року життя і призводить до розвитку ожиріння в 70%. Ожиріння розвивається по центральному типу з відкладанням жиру в основному на тулубі і проксимальних відділах кінцівок. Причиною вважається поєднання збільшення споживання їжі при зниженні енергетичних витрат. Для хворих із синдромом Барді-Бідла характерний низький рівень фізичної активності порівняно зі здоровими, незважаючи на ідентичний індекс маси тіла.

У 30% пацієнтів розвивається резистентність до інсуліну з розвитком ЦД, який зазвичай дебютує в підлітковому або дорослому віці. Як правило, ЦД інсулінонезалежний, проте для адекватного глікемічного контролю необхідно призначення інсулінотерапії. ЦД, як правило, асоційований із рівнем ожиріння. Порушення толерантності до глюкози відмічається в молодому віці до розвитку ЦД.

На сьогодні відомо 18 генів (BBS-гени), мутації яких можуть призводити до розвитку синдрому. Функціональні дослідження, проведені в одноклітинних організмах показали, що певні BBS-гени є специфічними для цілій. Цілії (війки або джугтики) представляють собою еволюційно консервативні органели, розташовані на апікальній поверхні еукаріотичних клітин. Залежно від внутрішньої структури і виконуваної функції всі цілії можна розділити на два основних типи: рухливі (флагели) і нерухомі (сенсорні). Історично флагели є найбільш вивченим типом цілій. Зазвичай розташовані у великій кількості на поверхні клітин, флагели створюють хвилеподібне биття,

яке у свою чергу обумовлює рух поодиноких клітин і течію різних тканинних рідин. Цілії відіграють важливу роль у розвитку ссавців, сприяючи правій/лівій асиметрії, що забезпечує правильну закладку внутрішніх органів (наприклад, серця, печінки і легенів). Дисфункція в даних процесах веде до розвитку структурних аномалій і порушення розвитку пігментного епітелію. Попередні дослідження показують, що BBS-гени, як і ген синдрому Альстрема, можуть відігравати важливу роль у внутрішньоклітинній сигналізації.

### Ліподистрофії

**Вроджена генералізована ліподистрофія** (синдром Берардінілі-Сейпа) – рідкісне захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування. До теперішнього часу повідомляється про 250 пацієнтів різного етнічного походження. Поширеність захворювання у світі складає приблизно 1 випадок на 10 мільйонів чоловік. Найхарактерніша клінічна особливість – майже повна відсутність жирової тканини, при цьому контур м'язів добре простежується вже при народженні.

Синдром проявляється відразу після народження або на першому році життя. Для пацієнтів характерний прискорений лінійний ріст, випередження кісткового віку і підвищений апетит. Надалі з'являється аcanthosis nigricans в області шиї, місцях тертя і на тулубі. Часто зустрічаються гепато- і спленомегалія. Майже в усіх хворих є випинання пупка або пупкова грижа і акромегалодні риси: невелике збільшення нижньої щелепи, рук і ніг. У дівчаток після статевого дозрівання може розвинутих кліторомегалія і синдром полікістозних яєчників. У чоловіків фертильність зазвичай не порушена. У деяких пацієнтів виявляють гіпертрофічну кардіоміопатію і помірне відставання в розумовому розвитку. Виражені гіперінсулінемія і гіпертригліцеридемія спостерігаються вже в ранньому дитячому віці, а в юнацькому зазвичай маніфестує ЦД 2 типу. Рівні сироваткового лептину та адипонектину надзвичайно низькі.

Виділяють дві молекулярно гетерогенні форми синдрому – вроджену генералізовану ліподистрофію типу 1 і 2. Проте деяких пацієнтів неможливо віднести до певного типу.

Причиною вродженої генералізованої ліподистрофії 1 типу є мутація в гені AGPAT2 (1-ацил гліцерин-3-фосфат О-ацил трансфераза 2) на хромосомі 9q34, що призводить до зниження синтезу тригліцеридів (ТГ) у жировій тканині і формуванню адипоцитів, збіднених ТГ і/або з недостатнім накопиченням фосфоліпідів, необхідних для внутрішньоклітинної передачі сигналів і забезпе-

чення нормальної функції мембран. У хворих відзначається зникнення метаболічно активної жирової тканини в більшості підшкірних областей, інтраабдомінальній і внутрішньогрудній ділянках та кістковому мозку при збереженні механічної жирової тканини, що виконує захисну і амортизуючу функції, зокрема в області суглобів, орбіті, долонях, підошвах та ін. Можливо, що збереження механічної жирової тканини в пацієнтів із мутаціями AGPAT2 відбувається через підвищення експресії інших ізоформ AGPAT.

Причиною вродженої генералізованої ліподистрофії 2 типу є мутація в seipin-гені (BSCL2) на хромосомі 11q13. Однак точні механізми розвитку даної форми неясні. При обстеженні в пацієнтів із 2 типом синдрому діагностується повна відсутність як метаболічно активної, так і механічної жирової тканини. Крім того, пацієнти з seipin-мутаціями мають вищу поширеність розумової відсталості і гіпертрофічної кардіоміопатії порівняно з носіями мутацій AGPAT2.

**Сімейна часткова ліподистрофія, тип Дунінган.** Сімейні часткові ліподистрофії – це гетерогенні автосомно-домінантні захворювання з різним фенотипом. Найбільш поширений фенотип (більше 200 випадків, головним чином серед пацієнтів європейського походження) був спочатку описаний Dunnigan і співавторами. Для нього характерний нормальний розподіл жирової тканини в дитинстві. Даний тип синдрому асоційований із непереносимістю фізичних навантажень, м'язовими болями і ІР. Зникнення підшкірного жиру відбувається в основному на верхніх і нижніх кінцівках і спостерігається з настанням пубертату. Пізніше залучаються ділянки живота і грудей. У багатьох хворих, особливо в жінок, може спостерігатися кушингоїдний перерозподіл жиру з переважним накопиченням його в області обличчя, шиї і інтраабдомінально. При МРТ візуалізується втрата підшкірного жиру, збільшення міжм'язового жиру на кінцівках і надлишок його у внутрішньочеревних депо. У хворих із сімейною частковою ліподистрофією типу Дунінган рідко зустрічаються acanthosis nigricans і СПЯ. Супутні порушення вуглеводного і жирового обміну більш поширені в жінок, ніж у чоловіків, і розвиваються зазвичай у другому десятилітті життя. Гіпертригліцеридемія може призводити до гострого панкреатиту. Іноді розвиваються помірна міопатія, м'язова дистрофія, кардіоміопатія і порушення провідності, такі як передсердна фібриляція, що вимагає імплантації водія ритму. Передбачається, що причиною розвитку сімейної часткової ліподистрофії типу Дунінган можуть бути точкові

мутації в гені, що кодує ламінін А і С (LMNA). Можливо, що LMNA-мутації є причиною мульти-системного синдрому ліподистрофії, при якому тяжкість і вік початку різних клінічних проявів можуть відрізнятися залежно від ділянки мутації. Однак, механізми, що лежать в основі регіональних відмінностей у втраті жиру, залишаються до кінця нез'ясованими.

**Сімейна часткова ліподистрофія, пов'язана з мутаціями гена PPAR $\gamma$ .** Нещодавно описана гетерозиготна точкова мутація -Arg397Cys у гені PPAR $\gamma$  у 64-річної жінки з ЦД 2 типу, гіпертригліцеридемією, гіпертонією, гірсутизмом і зникненням підшкірного жиру на обличчі, верхніх і нижніх кінцівках. Найбільш виражена втрата жирової тканини відзначалася на передпліччях і гомілкках. Ніяких додаткових відкладень жиру в області тулуба і шиї не було виявлено. У літературі описано ще три людини з сімейною частковою ліподистрофією, ІР, ЦД 2 типу, гіпертонією, гіпертригліцеридемією і гетерозиготною мутацією в гені PPAR $\gamma$  (Pro467Leu або Val290Met). Інша точкова мутація, Phe388Leu, також асоційована з даним синдромом. Вік початку і тип втрати жирової тканини при цій формі ліподистрофії залишаються не встановленими. Таким чином, мутації в гені PPAR $\gamma$  можуть стати причиною розвитку сімейної часткової ліподистрофії, спричинюючи порушення диференціювання адипоцитів, проте причини ізольованої втрати підшкірного жиру залишаються нез'ясованими.

Передбачається єдиний механізм розвитку ліподистрофій, оскільки дані порушення наявні як у людей із різними їх типами, так і на тваринних моделях. Виразність цих ускладнень визначається ступенем втрати жирової тканини. У хворих із ліподистрофіями в жирових депо можуть бути збережені тільки невеликі кількості ТГ. Надлишок ТГ при цьому накопичується в печінці і скелетних м'язах, сприяючи розвитку ІР. СПЯ, acanthosis nigricans і акромегалоподібні прояви можуть бути пов'язані з ростовими ефектами гіперінсулінемії через рецептори інсуліну або опосередковано через ІФР-1.

Основними причинами захворюваності та смертності серед пацієнтів є пізні ускладнення ЦД, гострий панкреатит у результаті гіпертригліцеридемії, цироз печінки як наслідок довготривалого стеатогепатозу. Багато хворих також мають серйозні психологічні проблеми через особливості їх зовнішності.

Для лікування сімейної часткової ліподистрофії в результаті PPAR $\gamma$ -мутації обговорюється використання тiazолідиндіонів, здатних стимулюва-

ти адипогенез у ділянках дистрофії і покращувати глікемічний контроль. Проте тіазолідиніони можуть посилювати відкладання жиру в ділянках, неущкоджених ліподистрофією.

Пацієнтам із гіпертригліцеридемією необхідно дотримуватись низькожирової дієти (менше 15% жиру в добовому раціоні). Крім того, необхідним є проведення регулярних аеробних навантажень для покращання чутливості до інсуліну. Якщо гіпертригліцеридемія зберігається незважаючи на зміни в харчуванні, адекватні фізичні навантаження і еуглікемію, рекомендується терапія фібратами. Через можливість посилення ліпідних порушень слід уникати призначення естрогенів із метою контрацепції, лікування СПЯ або корекції клімактеричного синдрому.

При розвитку ЦД використовують пероральні гіпоглікемічні препарати або інсулін. Особливо показаний метформін, який крім основної дії, зменшує апетит, сприяє зниженню ваги і позитивно впливає на прояви СПЯ і стеатозу печінки. Контроль глікемії є основним чинником для запобігання пізніх ускладнень діабету.

Найбільш очевидним способом лікування ліподистрофії є заміщення втрат жирової тканини. На жаль, на відміну від таких органів, як нирки або печінка, трансплантація яких є ефективною, жирова тканина складається з безлічі ізольованих депозитів. Проте в ряді експериментальних досліджень здійснювалися успішні спроби трансплантації жирових подушок або окремих преадипоцитів мишам із генералізованою ліподистрофією. При цьому, у трансплантах визначалося накопичення тригліцеридів, а поліпшення метаболічних показників було обумовлено відновленням ендогенної продукції лептину.

Альтернативним шляхом збільшення циркулюючого рівня лептину є його фармакологічне за-

міщення. Вперше дослідження із застосуванням рекомбінантного людського лептину в 9 пацієнтів із ліподистрофією було проведено у 2002 р. Підшкірне введення лептину двічі на день призводило до значного поліпшення ліпідного спектру, жирової хвороби печінки і глікемічного контролю.

У дослідженні Chong A.Y. зі співавт. продемонстрована тривала ефективність замісної терапії лептином у 48 пацієнтів із ліподистрофією протягом 8-річного періоду. Автори провели відкрите проспективне дослідження серед пацієнтів із набутотою і вродженою (обумовленою мутаціями генів AGPAT2, BSCL2 (сейпін), LMNA і PPARG) ліподистрофією. На підтвердження результатів попередніх досліджень у цілому відзначалося достовірне зниження рівня ТГ (на 59%) і HbA<sub>1c</sub> (у середньому з 8,4 до 6,9%). Виразність позитивних змін була більшою в групі з генералізованою ліподистрофією порівняно з пацієнтами з парціальною формою захворювання і в цілому була обернено пропорційна до вихідного рівня лептину. При цьому ефективність терапії була постійною протягом усього періоду лікування.

## Заключення

ЦД належить до числа найбільш поширених захворювань людини. У різних країнах світу кількість хворих на ЦД складає 4-7% загальної популяції. ЦД 1 типу і 2 типу успадковуються полігенно, що означає, що ризик розвитку цих форм діабету пов'язаний із декількома генами. Деякі рідкісні форми діабету виникають внаслідок мутацій в одному гені і носять назву моногенних.

Діабет із моногенним типом успадкування виникає в результаті мутацій, які призводять до агенезії підшлункової залози, зменшення функції β-клітин або їх підвищеної деструкції, розвитку

**Таблиця 8.** Диференційна діагностика моногенетичних варіантів ЦД із первинною дисфункцією β-клітин із ЦД 1 типу і 2 типу

Ознаки	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу, який виникає в молодому віці	Діабет асоційований із мутацією в гені GK (MODY-2)	Діабет асоційований із мутаціями в генах ФТ (MODY-1,3,5)	К-АТФ ПНЦД	MIDD
Інсулінозалежність	так	ні	ні	ні	так	так або ні
Ознаки діабету в батьків	2-4%	наявні	наявні	наявні	15%	матір
Дебют діабету	6 міс. - молодий вік	підлітковий або молодий вік	з народження	підлітковий або молодий вік	> 6 міс.	молодий вік
Ожиріння	як і в загальній популяції	характерно	як і в загальній популяції	як і в загальній популяції	як і в загальній популяції	зрідка
Acanthosis nigricans	не характерно	характерно	не характерно	не характерно	не характерно	не характерно
Глікемія	висока	помірна, мінлива	легка (найчастіше у вигляді порушеної глікемії натще)	висока	висока	помірно мінлива
Аутоантитіла до β-клітин	наявні	негативні	негативні	негативні	негативні	негативні
C-пептид, нмоль/л	<0,33	0,5 -<1,0	0,1-0,7	0,1-0,7	<0,2	0,1-0,7

ІР. На його долю припадає 1-2% від усіх випадків постановки діагнозу. Хоча часто він неправильно діагностується як діабет типу 1 або 2. У **табл. 8** представлені основні діагностичні критерії, які можна використовувати в диференційній діагностиці ЦД із моногенним типом успадкування з ЦД 1 чи 2 типу. Правильна постановка діагнозу дозволяє підібрати відповідне лікування, призводить до кращого контролю рівня глікемії та сприяє поліпшенню стану здоров'я в довгостроковій перспективі.

### Список використаної літератури

6. Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Титович Е.В., Петеркова В.А. Генетика моногенных форм сахарного диабета // Сахарный диабет. 2011, № 1, 20-27.
7. Кураева Т.Л., Емельянов А.О. Клиническая и генетическая гетерогенность неонатального сахарного диабета // Сахарный диабет. 2009, № 3, 10-15.
8. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2011 [cited 2012 Feb 6]. 2011 Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence [Internet]: [http://www.ispad.org/NewsFiles/IDF-ISPAD\\_Diabetes\\_in\\_Childhood\\_and%20Adolescence\\_Guidelines\\_2011.pdf](http://www.ispad.org/NewsFiles/IDF-ISPAD_Diabetes_in_Childhood_and%20Adolescence_Guidelines_2011.pdf)
9. Hutchinson J.H., Keay A.J., Kerr M.M. Congenital temporary diabetes mellitus // Brit. Med. J. 1962, 2, 436-440.
10. Polak M., Shield J. Neonatal diabetes mellitus – genetic aspects // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2004, N. 2, 193-198.
11. Ma D., Shield J.P., Dean W., Leclerc I., Knauf C., Burcelin R., Rutter G.A., Kelsey G. Impaired glucose homeostasis in transgenic mice expressing the human transient neonatal diabetes mellitus locus, TNDM. // J. Clin. Invest. 2004, 114, N3, 339-348.
12. Yorifuji T., Kurokawa K., Mamada M., Imai T., Kawai M., Nishi Y., Shishido S., Hasegawa Y., Nakahata T. Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1beta gene due to germline mosaicism. // J Clin Endocrinol Metab. 2004, 89, N6, 2905-2908.
13. Taha D., Barbar M., Kanaan H., Williamson Balfe J. Neonatal diabetes mellitus, congenital hypothyroidism, hepatic fibrosis, polycystic kidneys, and congenital glaucoma: a new autosomal recessive syndrome? // Am. J. Med. Genet. A. 2003, 122, App. 3, 269-273.
14. Yang Y., Chang B.H., Yechool V., Chen W., Li L., Tsai M.-J., Chan L. The Kruppel-like zinc finger protein GLIS3 transactivates neurogenin 3 for proper fetal pancreatic islet differentiation in mice // Diabetologia. 2011, 54, N10, 2595-2605.
15. Hoveyda N., Shield J.P., Garrett C., 'Kling' Chong W.K., Beardsall K., Bentsi-Enchill E., Mallya H., Thompson M.H. Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis: report of a new recessive syndrome // J. Med. Genet. 1999, 36, N6, 700-704.
16. Sellick G.S., Barker K.T., Stolte-Dijkstra I., Fleischmann Ch., Coleman R.J., Garrett Ch., Gloyne A.L., Edghill E.L., Hattersley A.T., Wellauer P.K., Goodwin G., Houlston R.S. Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis // Nat. Genet. 2004, 36, N12, 1301-1305.
17. Martinez-Frias M.L., Frias J.L., Galan E., Domingo R., Paisan L., Blanco M. Tracheoesophageal fistula, gastrointestinal abnormalities, hypospadias, and prenatal growth deficiency // Am. J. Med. Genet. 1992, 44, N3, 352-355.
18. Galan-Gomez E., Sanchez E.B., Arias-Castro S. Intrauterine growth retardation, duodenal and extrahepatic biliary atresia, hypoplastic pancreas and other intestinal anomalies: further evidence of the Martinez-Frias syndrome // Eur. J. Med. Genet. 2007, 50, N1, 144-148.
19. Pinney S.E., Oliver-Krasinski J., Ernst L., Hughes N., Patel P., Stoffers D.A., Russo P., De Leon D.D. Neonatal diabetes and congenital malabsorptive diarrhea attributable to a novel mutation in the human neurogenin-3 gene coding sequence // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011, 96, N7, 1960-1965.
20. Rubio-Cabezas O., Minton J.A., Kantor I., Williams D., Ellard S., Hattersley A.T. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities // Diabetes. 2010, 59, N9, 2326-2331.
21. Taylor S.I., Kadowaki T., Kadowaki H., Accili D., Cama A., McKeon C. Mutations in insulin-receptor gene in insulin-resistance patient // Diabetes Care. 1990, 13, N3, 257-279.

(Надійшла до редакції 27.10.2014)

### Сахарный диабет с моногенным типом наследования: клиника, диагностика и лечение

П.Н. Боднар<sup>1</sup>, Л.О. Кононенко<sup>1</sup>, Д.В. Кириенко<sup>2</sup>,  
Н.Н. Кобыляк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца;

<sup>2</sup>Киевский городской клинический эндокринологический центр

**Резюме.** Лекция посвящена изучению клинико-диагностических и лечебных аспектов сахарного диабета с моногенным типом наследования. Он встречается в 1-2% от всех случаев постановки диагноза и возникает в результате мутаций, которые приводят к агенезии поджелудочной железы, уменьшению функции β-клеток или их повышенной деструкции, развитию инсулинорезистентности. К нему относят перманентный неонатальный сахарный диабет (СД), транзиторный неонатальный СД, MODY-диабет и несколько более редких синдромов, которые помимо диабета проявляются экстрапанкреатическими проявлениями.

**Ключевые слова:** неонатальный сахарный диабет, MODY-диабет, митохондриальный СД, синдромальный СД, генетическая дисфункция β-клеток, синдромы резистентности к инсулину.

### Monogenic diabetes mellitus: clinical features, diagnosis and treatment

Р.М. Bodnar<sup>1</sup>, Л.О. Kononenko<sup>1</sup>, D.V. Kyriienko<sup>2</sup>, N.M. Kobylak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>O.O. Bogomolets National Medical University

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Endocrinology Center

**Summary.** The lecture is devoted to clinical, diagnostic and therapeutic aspects of monogenic diabetes. It occurs in 1-2% of all cases of diagnosis as a result of mutations that lead to pancreas agenesis, reducing β-cell function or increasing their degradation; development of insulin resistance. It includes permanent neonatal diabetes, transient neonatal diabetes, MODY-diabetes and several more rare syndromes with extra-pancreatic manifestations.

**Keywords:** neonatal diabetes, MODY-diabetes, mitochondrial diabetes, syndromic diabetes, genetic dysfunction of β-cells, insulin resistance syndromes.