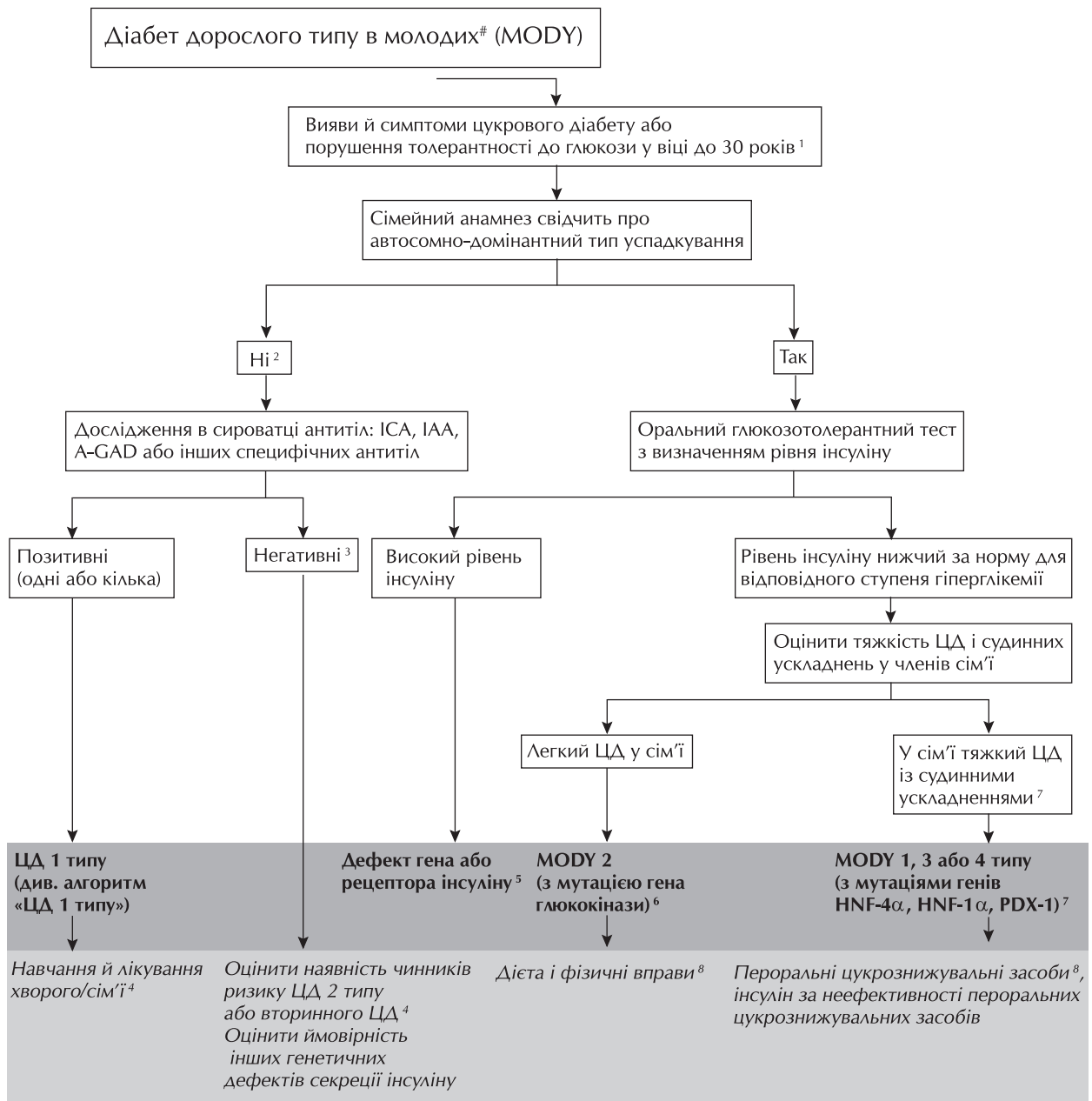


Практичні алгоритми в дитячій ендокринології*

Діабет дорослого типу в молодих[#] (MODY)



*Продовження. Початок у № 2—4, 2012; № 1, 3, 4, 2013; № 1—4, 2014; № 1, 2, 3—4, 2015; № 1, 2016.

Стаття надійшла до редакції 10 травня 2016 р.

Зелінська Наталія Борисівна, д. мед. н., зав. відділу дитячої ендокринології
УНПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. Тел. (044) 254-34-68

Примітки

Також відомий як моногенний діабет у молодих

1 — MODY — клінічно різномірний підтип цукрового діабету, що характеризується раннім виникненням у віці від 9 до 30 років, автосомно-домінантним типом успадкування і первинним дефектом секреції інсуліну. Оскільки він не завжди інсулінонезалежний, його прагнуть називати «моногенний діабет у молодих», а не «діабет дорослого типу в молодому віці», вважаючи, що другий варіант назви вводить в оману (адже є принаймні дві форми діабету, які із самого його початку інсулінозалежні), хоч він і поширений у літературі. На сьогодні виявлено 11 генів MODY:

- MODY 1 — результат мутації гена печінкового ядерного фактора — HNF-4 α , який розташований на довгому плечі 20-ї хромосоми;
- MODY 2 зумовлений мутацією гена глюкокінази — GSK, що знаходиться на короткому плечі 7-ї хромосоми;
- MODY 3 — наслідок мутації HNF-1 α , який розташований на довгому плечі 12-ї хромосоми;
- MODY 4 зумовлений мутацією гена активатора інсуліну — IPF-1, що міститься на довгому плечі 13-ї хромосоми, гена, відомого також як PDX-1 (гомеобокс¹ підшлункової залози і дванадцятипалої кишки);
- MODY 5 зумовлений мутацією гена HNF-1 β , який розташовується на 17-й хромосомі;
- MODY 6 — результат мутації гена NEURO-D1, розташованого на 2-й хромосомі;
- MODY 7 — наслідок мутації гена KLF11 — Krippel-подібного фактора, що розташований на 2-й хромосомі;
- MODY 8 — результат мутації гена жовчно-сольово-залежної ліпази — CEL, що міститься на 9-й хромосомі й асоціюється з екзокринною недостатністю підшлункової залози; цей варіант діабету рідкісний;
- MODY 9 — наслідок мутації фактора транскрипції Pax4 на 7-й хромосомі; дуже рідкісна патологія;
- MODY 10 зумовлений мутацією гена інсуліну — INS, часто асоціюється з неонатальним діабетом; його частота — менше 1 %;
- MODY 11 — результат мутації гена BLK — тирозинкінази В-лімфоцитів (тирозинкінази Брутона), що також наявна в клітинах острівців підшлункової залози й бере участь у їх розвитку.

За винятком MODY 2, який зумовлений мутацією ферменту, що призводить до зниження чутливості β -клітин до глюкози, з подальшим зниженням секреції інсуліну при звичайній концентрації глюкози, інші виявлені гени — це фактори транскрипції, що регулюють секрецію інсуліну, розвиток підшлункової залози/ β -клітин. Існує

фенотипічна різномірність між різними мутаціями підтипів MODY і в межах родовидів MODY. Суворі критерії діагностики MODY включають цукровий діабет, який може бути повністю інсулінозалежним або піддаватися лікуванню пероральними цукрознижувальними засобами (сульфонілсечовина), автосомно-домінантний тип успадкування принаймні в трьох поколіннях із встановленням діагнозу у віці до 25—30 років принаймні в одного із членів сім'ї.

2 — за визначенням, відсутність сімейного анамнезу, що свідчить про автосомно-домінантне спадкування, робить діагноз MODY практично неспроможним, хоча цей стан може бути зумовлений і новими (в останньому поколінні) мутаціями. За таких обставин виникнення діабету у хворого у відносно молодому віці, з найбільшою ймовірністю, буде спочатку верифіковано як ЦД 1 типу, а тому необхідна оцінка маркерів автоімунності (специфічних антитіл). Водночас повільний перебіг ЦД 1 типу може бути помилково прийнятий за ЦД 2 типу.

3 — за відсутності маркерів автоімунності й негативного анамнезу у хворого молодого віку з більш легкою формою цукрового діабету або з тривалою фазою «медового місяця» слід оцінити наявність чинників ризику, притаманних ЦД 2 типу, таких як ожиріння, приналежність до певних етнічних груп, схильних до розвитку ЦД 2 типу, або чинників, відповідальних за вторинний діабет. Детальніше див. алгоритми «Цукровий діабет 2 типу» і «Переддіабет».

4 — див. відповідний алгоритм для ЦД 1 типу або ЦД 2 типу.

5 — якщо заперечено найчастіший тип резистентності до інсуліну (тип А), то неадекватно високий рівень інсуліну при діабеті легкої або помірної тяжкості може свідчити про інсулінорезистентність унаслідок мутації самого гена інсуліну, що призводить до секреції менш ефективного інсуліну. У хворих з мутаціями гена інсуліну можливе автосомно-домінантне успадкування. При підозрі слід дослідити інсулін плазми на предмет структурних дефектів за допомогою хроматографічного аналізу або інших методів за умови їх доступності, зокрема методів молекулярної діагностики, таких як зміна послідовності генів. Аномалії рецепторів інсуліну також можуть виявлятися високим рівнем інсуліну, але без його структурних дефектів або аномалій генів.

6 — мутації гена глюкокінази, відповідальні за MODY 2, призводять до легкої хронічної гіперглікемії внаслідок відносно меншого зниження відповіді β -клітин підшлункової залози на глюкозу. В результаті у більшості осіб патологія зазвичай характеризується досить легкою формою діабету та помірною гіперглікемією натще і дещо поруше-

¹ Гомеобокс — специфічна послідовність ДНК.

ною толерантністю до глюкози. Гомозиготні мутації гена глюкокінази зумовлюють цукровий діабет у період новонародженості. Подібно у хворих з мутаціями в генах IPF-1/PDX-1 іноді можливе лікування пероральними цукрознижувальними засобами, але може знадобитися застосування інсуліну.

7 — у хворих з мутаціями HNF-4 α , HNF-1 α , HNF-1 β , NEURO-D1 відзначаються тяжчі розлади вуглеводного метаболізму — від порушеної переносимості глюкози до тяжкого діабету, часто з поступовим прогресуванням від легкої до тяжкої форми. Приблизно у третини цих хворих виникає потреба в інсуліні, і вони схильні до розвитку в них судинних ускладнень. Дослідження показали, що тяжчі форми дефекту секреції інсуліну відзначаються у хворих з MODY 1 і MODY 3 — MODY 6 порівняно з хворими з MODY 2. Загалом у хворих з MODY 2 і дефектами гена глюкокінази можлива нормальна відповідь інсуліну на внутрішньовенне введення глюкози при підтримці концентрації

глюкози на рівні 7 ммоль/л і вище. Натомість у хворих з іншими формами MODY наявні тяжчі порушення секреції інсуліну, і цей дефект не може бути подоланий стимуляцією шляхом інфузії глюкози.

8 — відмінності між відомими формами MODY мають клінічне значення в консультуванні, оскільки при MODY 2 ризик судинних ускладнень найменший, при деяких інших формах (MODY 1, 3, 4) можливе лікування пероральними цукрознижувальними засобами, які забезпечують секрецію інсуліну, близьку до нормальної, зокрема створюючи ефект «інкретину» і підтримуючи майже нормальний рівень HbA_{1c}. Згодом деяким хворим з MODY 1, 3, 4 може знадобитися лікування інсуліном. Методи молекулярного аналізу відомих нині мутацій генів при MODY 1 — MODY 4 доступні для рутинного клінічного застосування, що полегшує діагностику й лікування. Імовірно, будуть виявлені й нові гени, які зумовлюють розвиток MODY.