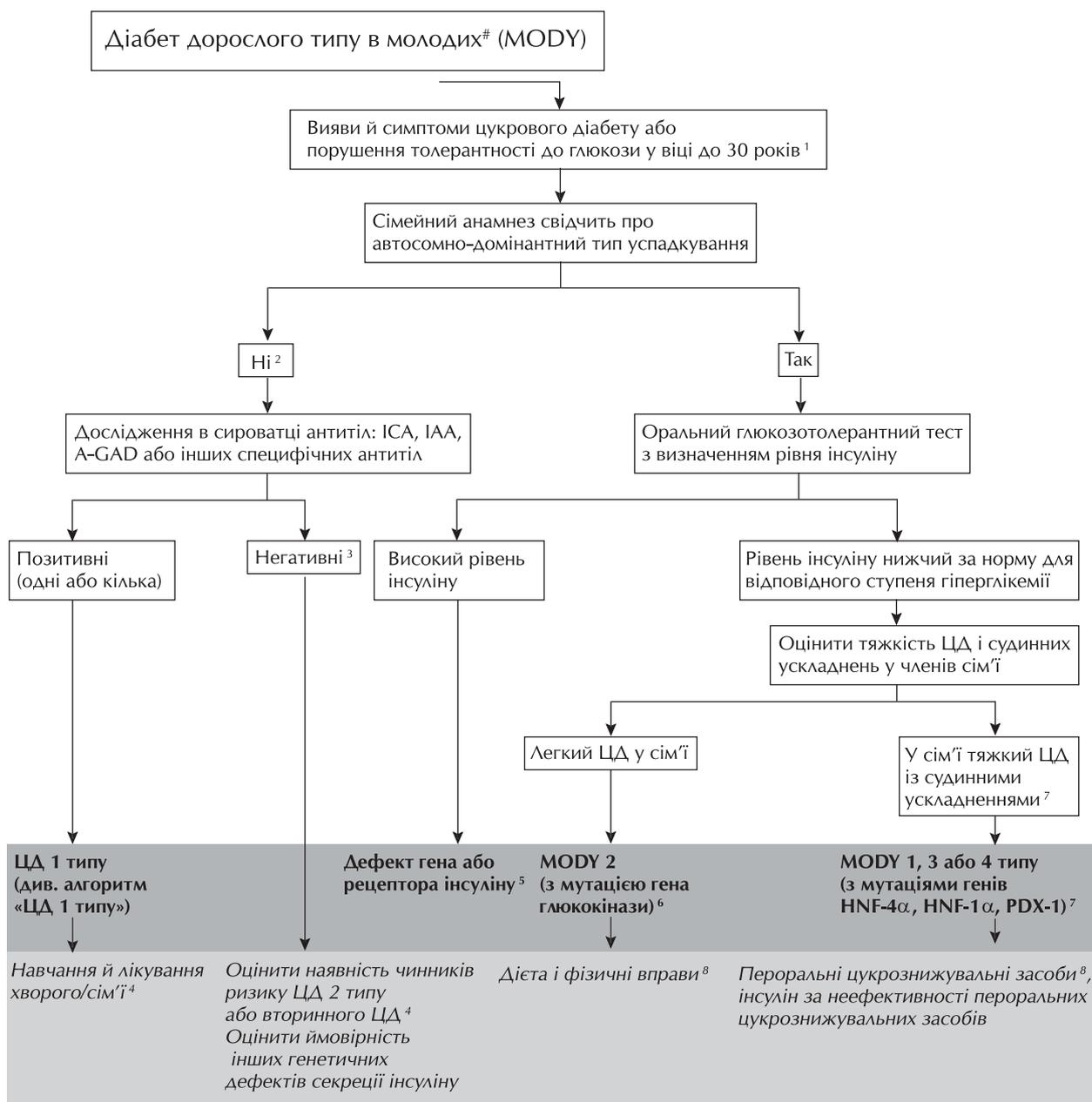


Практичні алгоритми в дитячій ендокринології*

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 різнорідний 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 — Kruppel-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 різнорідність 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.

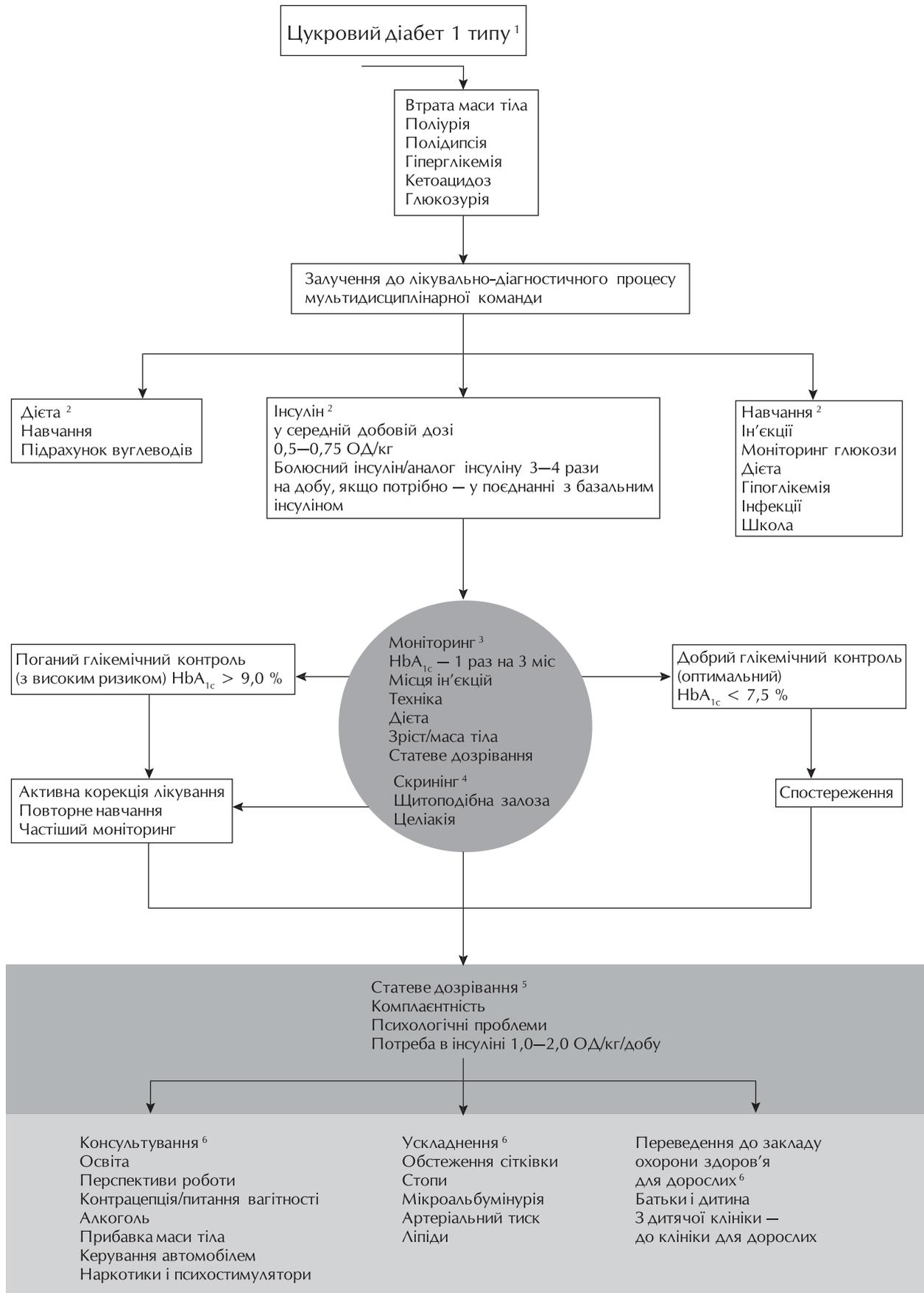
ною толерантністю до глюкози. Гомозиготні мутації гена глюкокінази зумовлюють цукровий діабет у період новонародженості. Подібно у хворих з мутаціями в генах IPF-1/PDX-1 іноді можливе лікування пероральними цукрознижувальними засобами, але може знадобитися застосування інсуліну.

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.

Цукровий діабет 1 типу



Примітки

1 — встановлення діагнозу зазвичай не викликає ускладнень (див. алгоритм «Гіперглікемія»).

2 — ведення хворого на ранньому етапі: повноцінне комплексне навчання хворого командою фахівців, у яку входить дитячий ендокринолог або медсестра, що має достатній досвід у діабетології, дієтолог, психолог. У дітей препубертатного віку необхідно остерігатися тяжкої та безсимптомної гіпоглікемії, надто нічної. Проводять лікування препаратами інсуліну тривалої і короткої дії, які вводять зазвичай три/чотири рази на добу. Такого базально-болюсного режиму дотримуються з урахуванням фізичної активності дитини і з підрахунком ужитих вуглеводів. У мотивованих сім'ях, особливо якщо звичайна терапія не приносить бажаного успіху або часто виникають гіпоглікемії, може бути доцільним перехід на постійну інфузію інсуліну за допомогою інсулінових помп.

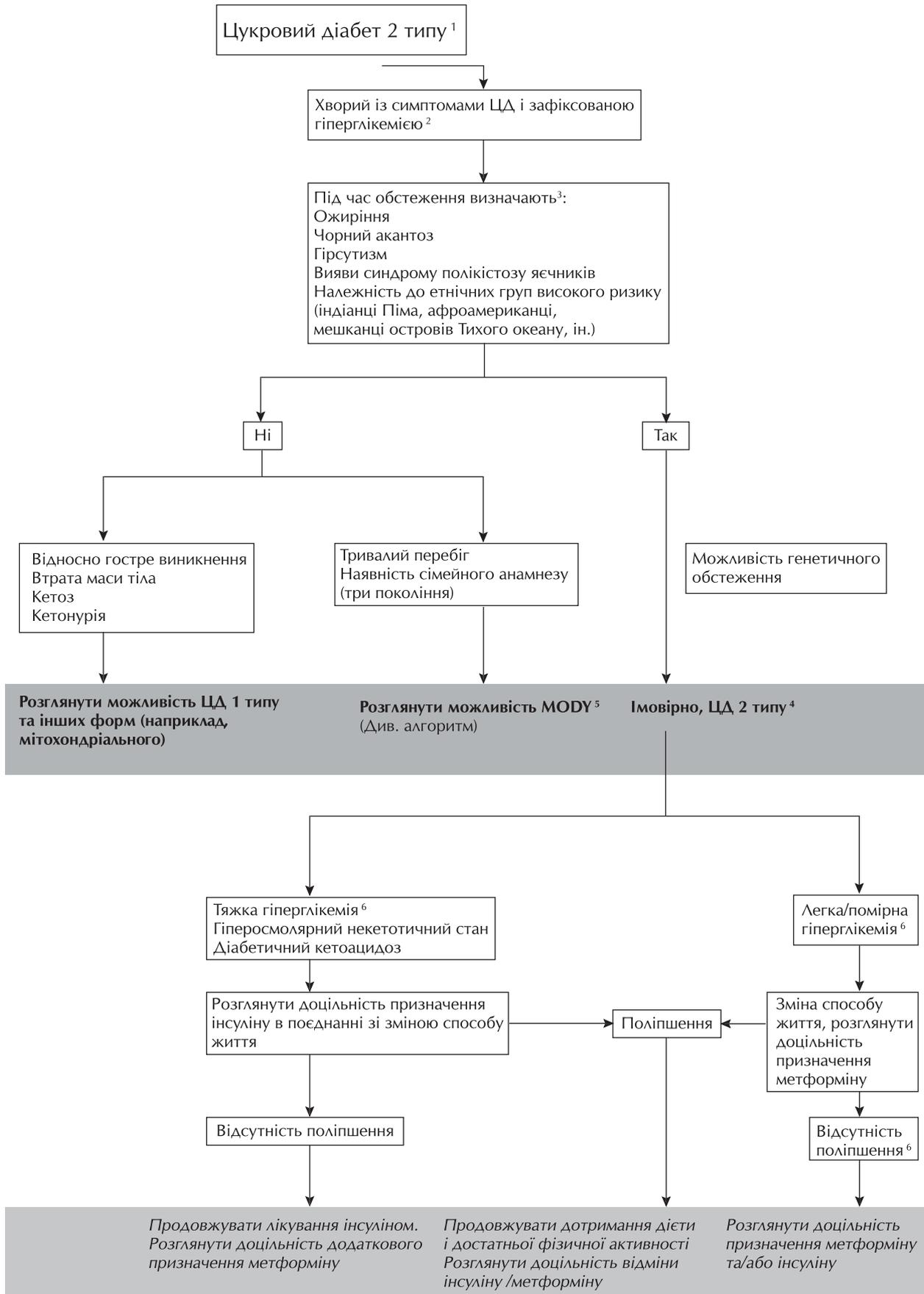
3 — необхідно прагнути до підтримки рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) нижче 7,5 % (у разі використання методу дослідження належної якості). Вимірювання слід виконувати кожних 3 місяці.

4 — щорічно слід вимірювати T_4 і ТТГ, скринінг на целиакію рекомендується виконувати з раннього дитинства. Необхідно регулярно (не рідше 1 разу на рік) стежити за темпами росту й масою тіла, від початку пубертату вимірювати співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі, обстежувати сітківку (фотографувати), вимірювати артеріальний тиск.

5 — у періоді статевого дозрівання необхідно мати на увазі можливий вплив на стан глікемічного контролю таких чинників як фізіологічні зміни, що відбуваються в цей час в організмі; підвищення резистентності до інсуліну, для подолання якого може знадобитися підвищення добової дози до 1,5–2,0 ОД/кг. У дівчат є ризик надмірного підвищення маси тіла й розвитку полікістозу яєчників у пізньому підлітковому віці. Протягом підліткового віку також можливі проблеми з комплаєнтністю: порушення харчування, пропуски введення інсуліну (зокрема у дівчат — для маніпулювання масою тіла), лабільний діабет, що зумовлює часту необхідність у госпіталізації.

6 — необхідність у: (1) консультуванні; (2) ранньому виявленні хронічних ускладнень; (3) обережності при переведенні дитини в систему охорони здоров'я для дорослих.

Цукровий діабет 2 типу



Примітки

1 — в узгодженому консенсусі щодо цукрового діабету (ЦД) в дітей і підлітків Міжнародного товариства з дитячого й підліткового діабету (ISPAD, 2014) наведено критерії діагностування ЦД, а також його класифікацію, засновану на етіопатогенезі, а не на лікуванні, яке отримує пацієнт (див. додаток 1). Виокремлено два основних типи — «ЦД 1 типу» і «ЦД 2 типу». Застосування термінів «інсулінозалежний цукровий діабет» і «інсулінонезалежний цукровий діабет» слід уникати.

ЦД 1 типу — це захворювання, яке характеризується абсолютним дефіцитом інсуліну внаслідок аутоімунної деструкції β -клітин, тоді як ЦД 2 типу може варіювати від переважної інсулінорезистентності з відносною інсуліновою недостатністю до переважно секреторного дефекту в поєднанні або без поєднання з інсулінорезистентністю. Існує сильна генетична схильність до розвитку ЦД. Деякі етнічні групи, наприклад, індіанці племені Піма, жителі островів Тихого океану, афроамериканці, можливо, представники інших груп, генетично мають вищий ризик, надто в разі ожиріння. У більшості хворих із ЦД 2 типу є ожиріння.

2 — критерії діагностики ЦД:

1. Симптоми ЦД в поєднанні з випадково виявленою концентрацією глюкози в плазмі крові $\geq 11,1$ ммоль/л¹. Випадкове виявлення означає виявлення в будь-який час доби без урахування часу, що минув після останнього прийому їжі.

Або:

2. Рівень глюкози в плазмі крові натще $\geq 7,0$ ммоль/л². Стан натще визначається як відсутність споживання калорій протягом принаймні 8 годин.

Або:

3. Рівень глюкози через 2 години після навантаження $\geq 11,1$ ммоль/л під час проведення ПГТТ. Тест слід проводити відповідно до рекомендацій ВООЗ (86) з навантаженням глюкозою, що еквівалентна 75 г безводної глюкози, розчиненої у воді, або в дозі 1,75 г/кг маси тіла, але не більше ніж 75 г.

Або:

4. Глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}) $> 6,5$ %³ (показник $< 6,5$ % не заперечує діагноз ЦД за результатами визначення глюкози; роль самого лише HbA_{1c} у діагностиці ЦД 1 типу в дітей залишається незрозумілою).

Порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і порушення глікемії натще (ПГН)

ПТГ і ПГН — проміжні стадії природного перебігу порушення вуглеводного обміну між нормальним гомеостазом глюкози та ЦД.

ПГН і ПТГ — не рівнозначні поняття, а різні порушення регуляції глюкози. ПГН — це показник початкового порушення вуглеводного обміну, тимчасом як ПТГ — динамічний показник після стандартизованого навантаження глюкозою.

Людей з ПГН та/або ПТГ сьогодні вважають людьми з переддіабетом, що означає наявність відносно високого ризику розвитку ЦД в цій групі пацієнтів.

ПГН і ПТГ можуть бути проміжними стадіями в перебігу будь-якого з варіантів захворювання.

Вони можуть бути складовими метаболічного синдрому, який охоплює ожиріння (надто абдомінальне або вісцеральне), дисліпідемії з підвищенням рівня тригліцеридів та/або зниженням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності та гіпертензії.

У людей з показниками, що відповідають ПТГ або ПГН, у повсякденному житті може бути еуглікемія з нормальним чи практично нормальним рівнем HbA_{1c} ; в осіб із ПТГ гіперглікемія може виявлятися тільки під час проведення ПГТТ.

Визначено такі категорії рівня глюкози в плазмі натще (ГПН):

- рівень ГПН $< 5,6$ ммоль/л = нормальний рівень глюкози натще;
- ГПН $5,6$ – $6,9$ ммоль/л = ПГН;
- ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг %) = підозра на діагноз ЦД (діагноз має бути підтверджений відповідно до описаних раніше діагностичних критеріїв).

Визначено такі категорії результатів ПГТТ:

- рівень глюкози через 2 години після навантаження $< 7,8$ ммоль/л = нормальна толерантність до глюкози;
- рівень глюкози через 2 години після навантаження $7,8$ – $11,1$ ммоль/л = ПУГ;
- рівень глюкози через 2 години після навантаження $> 11,1$ ммоль/л = підозра на діагноз ЦД (діагноз має бути підтверджено відповідно до описаних раніше діагностичних критеріїв).

3 — навіть серед дітей ожиріння є принаймні у 60 % хворих, у яких діагностовано ЦД 2 типу. Чорний акантоз, гірсутизм, ознаки синдрому полікістозу яєчників часто супроводжуються резистентністю до інсуліну з подальшим формуванням гіперінсулінемії, яка в осіб зі схильністю може призвести до ЦД, якщо згодом секреторний резерв β -клітин виявиться виснаженим. Одночасно з ЦД 2 типу часто виявляють артеріальну гіпертензію, що, імовірно, асоціюється з інсулінорезистентністю внаслідок ожиріння. Про високу схильність представників деяких етнічних груп до ЦД 2 типу у дітей і підлітків уже було зазначено.

4 — описано поліморфізм генів *KCNJ11*, *PPARG*, *TCF7L2*, який, як вважають, спричиняє схильність

¹ Відповідні значення: $\geq 10,0$ ммоль/л для венозної цільної крові і $\geq 11,1$ ммоль/л для капілярної цільної крові.

² $\geq 6,3$ ммоль/л як для венозної, так і для капілярної цільної крові.

³ Дослідження слід проводити в лабораторії за методом, який сертифікований Національною програмою стандартизації HbA_{1c} (NGSP) і стандартизований для аланіну DCCT (Дослідження з контролю ускладнень цукрового діабету).

до ЦД 2 типу. Шляхом визначення генетичних дефектів можна класифікувати широку клінічну категорію – ЦД 2 типу відповідно до певного генетичного дефекту.

5 – за відсутності клінічних ознак, які зазвичай притаманні ЦД 2 типу, що зазначено вище, доречно взяти до відома, що в дитини може розвиватися ЦД 1 типу або так званий діабет дорослого типу в дітей (MODY), і подальший діагностичний та лікувальний процес узгоджувати з алгоритмами щодо MODY або переддіабету.

6 – ведення дитини чи підлітка із ЦД 2 типу пов'язане з багатьма труднощами. Початкове лікування інсуліном – поширена практика, особливо у хворих, у яких діагноз встановлено на тлі декомпенсації (іноді з гіперосмолярним некетоцичним станом

або навіть з діабетичним кетоацидозом). Швидка корекція способу життя (дієта і фізичні навантаження) надзвичайно важлива. З-поміж пероральних цукрознижувальних засобів метформін – єдиний, який сьогодні рекомендований для застосування в дітей (ISPAD, 2014), використовується як засіб першого вибору поряд з дієтою та фізичними навантаженнями. Поліпшення чутливості до інсуліну внаслідок зменшення маси тіла й покращення фізичного стану може дати можливість поступово зменшувати дози препарату і зрештою в деяких хворих навіть скасувати медикаментозне лікування (інсулін/метформін). Інші пероральні цукрознижувальні лікарські засоби – препарати сульфонілсечовини, меглітинід/репаглінід – сьогодні не рекомендовані для застосування в дітей віком до 18 років.

Додаток 1

Класифікація ЦД (Американська Діабетична Асоціація, 2014 р.)*

I. Тип 1

- A. Автоімунний
- Б. Ідіопатичний

II. Тип 2

III. Інші специфічні типи

A. Генетичні дефекти функції β -клітин

1. Хромосома 12, HNF-1 α (MODY3)
2. Хромосома 7, глюкокіназа, GCK (MODY2)
3. Хромосома 20, HNF-4 α (MODY1)
4. Інші рідкісні форми MODY
 - Хромосома 13, *інсуліновий промоуторний фактор-1* (MODY4)
 - Хромосома 17, HNF-1 β (MODY5)
 - Хромосома 2, NEURO D1 (MODY6)
 - Хромосома 2, KLF11 (MODY7)
 - Хромосома 9, CEL (MODY8)
 - Хромосома 7, PAX4 (MODY9)
5. ГНЦД (найчастіше – дефект імпринтингу PLAGL1/HYMAI на 6q24)
6. ПНЦД (найчастіше – дефект гена KCNJ11, що кодує субодиницю Kir6.2 K-АТФ каналів β -клітин)
7. Мітохондріальна мутація ДНК
8. Інші

B. Генетичні дефекти дії інсуліну

1. Інсулінорезистентність типу А
2. Лепречаунізм
3. Синдром Робсона – Менденхолла
4. Ліпоатрофічний діабет
5. Інші

C. Захворювання екзокринної частини підшлункової залози

1. Панкреатит
2. Травма/панкреатектомія
3. Неоплазія
4. Муковісцидоз
5. Гемохроматоз
6. Фіброкалькульозна панкреатопатія
7. Інші

* American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37 (Suppl. 1): S81–S90.

D. Ендокринопатії

1. Акромегалія
2. Синдром Іценка – Кушинга
3. Глюкогонома
4. Феохромоцитома
5. Гіпертиреоз
6. Соматостатинома
7. Альдостерома
8. Інші

E. Індуковані прийомом фармакологічних або хімічних препаратів

1. Вакор
2. Пентамідин
3. Нікотинова кислота
4. Глюкокортикоїди
5. Тиреоїдні гормони
6. Діазоксид
7. β -Адренергічні агоністи
8. Тіазиди
9. Дилантин
10. α -Інтерферон
11. Інші

F. Інфекції

1. Вроджена краснуха
2. Цитомегаловірус
3. Ентеровірус
4. Інші

G. Рідкісні форми імунного цукрового діабету

1. Синдром м'язової скутості («Stiff-man» syndrome)
2. Антиінсулінові антитіла до рецепторів
3. Синдром автоімунної поліендокринної недостатності I і II типів (АПС-I і II)
4. Синдром імунодизрегуляторної поліендокринопатії, ентеропатії, зчеплений з X-хромосою (ПРЕХ)
5. Інші

H. Інші генетичні синдроми, які іноді асоціюються з цукровим діабетом

1. Синдром Дауна
2. Синдром Клайнфельтера
3. Синдром Шерешевського – Тернера
4. Синдром Вольфрама
5. Атаксія Фрідрейха
6. Хорея Хантінгтона
7. Синдром Лоуренса – Муна – Бідля
8. Міотонічна дистрофія
9. Порфірія
10. Синдром Прадера – Віллі
11. Інші

IV. Гестаційний діабет