

О семейной форме сахарного диабета 2 типа у молодых (MODY)

Т.В. Никонова, А.Ю. Гарибашвили, О.М. Смирнова, М.Н. Болдырева, Л.П. Алексеев, И.И. Дедов

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, ГНЦ "Институт иммунологии" МЗ РФ (дир. — акад. РАМН Р.М.Хаитов), Москва

МODY - это гетерогенный подтип сахарного диабета (СД), характеризующийся ранним дебютом (до 25 лет), аутосомно-доминантным наследованием и первичным дефектом секреции инсулина [4, 16]. В настоящее время MODY рассматривается как результат генетического нарушения функции β -клеток поджелудочной железы и относится к специфическим типам СД [22].

Впервые термин "диабет зрелого типа у молодых" и аббревиатуру (Maturity onset diabetes of the young - MODY) ввели S. Fajans и R. Tattersall в 1975 г. для определения непрогрессирующего или мало прогрессирующего диабета у молодых субъектов без выраженного семейного анамнеза [1].

Известно 5 типов MODY: MODY-1, MODY-2, MODY-3, MODY-4 и MODY-5. В основе классификации лежат генетические дефекты. При MODY-1 это дефект гена HNF (hepatocyte nuclear factor)-4 α (TCF-14), расположенного на 20q хромосоме, MODY-2 - гена глюкокиназы GCK (7p хромосома), MODY-3 - гена HNF-1 α (TCF-1) на 12q хромосоме, MODY-4 - гена IPF (insulin promoter factor) -1 (13q хромосома), MODY-5 - гена HNF-1 β (TCF-2) на 17cen-q хромосоме [4-6, 8, 11, 13, 16, 18, 22].

В результате исследования генотипа больных MODY-1 обнаружена мутация гена HNF-4 α (миссенс мутация 393 кодона с заменой валина на изолейцин), что приводит к нарушению секреции инсулина и гипергликемии [7, 11].

При MODY-2 имеет место мутация гена глюкокиназы. Описано несколько мутаций: миссенс мутации (A53S, G80A, H137R, T168P, M210T, C213R, V226M, A259T, G261R, S336L, V367M), нонсенс мутации (R186X, E248X, S360X), делеции со "сдвигом рамки считывания" (V401del 1), а также делеции нескольких (до 8) нуклеотидов (K161+2del110) [9, 17]. В результате вышеперечисленных мутаций чувствительность β -клеток к глюкозе уменьшается [18]. В основе данного явления лежит нарушение, обусловленное снижением или полным отсутствием активности глюкокиназы. Изменяется функция АТФ-зависимых калиевых каналов, что приводит к уменьшению или отсутствию секреции инсулина после стимуляции глюкозой [17].

При MODY-3 имеется дефект гена HNF-1 α . Имеют место миссенс мутация в 272 кодоне (Arg272His) [10], миссенс мутация в экзоне 1 (Glu48Lys), миссенс мутация в экзоне 4 (Cys241Gly), а также мутации по типу "сдвига рамки считывания" в экзоне 4 (Pro291fsinsA или Pro291fsinsC) [5, 11]. Миссенс мутация в экзоне 1 (Glu48Lys) приводит к изменению аминокислотной последовательности N-терминальной части кодируемого белка. Миссенс мутация в экзоне 4 (Cys241Gly) расположена в области кодирующей так

называемый "homebox" домен, играющей важную роль в связывании ДНК. В результате мутации по типу "сдвига рамки считывания" в экзоне 4 (Pro291fsinsA или Pro291fsinsC) образуется укороченный (вероятно, функционально неполноценный) белок [11].

По данным А.М. Moller и соавт., больные с дефектом гена HNF-1 α (MODY-3) составляют до 50% от общего количества больных MODY в Дании.

Дефекты генов ведут к нарушению секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой и лейцином: неадекватная утилизация глюкозы и нарушенное митохондриальное окисление [19]. По некоторым данным у пациентов с MODY-3 отмечено снижение уровня почечного порога глюкозы по сравнению с больными СД 1 типа [10], но убедительных данных пока не получено [15].

У больных MODY-3, страдавших СД в течение нескольких лет, имели место гипогликемии даже при использовании небольших доз глибенкламида [14]. Гипогликемия была настолько выраженной, что это позволило расценить её как одно из проявлений фенотипа MODY-3 [14]. Описаны также гиперчувствительность к толбутамиду и глюкагону у одного из пациентов, у которого не было нарушенной толерантности к глюкозе, но при генотипировании найдена мутация, характерная для MODY-3.

Пораженный при MODY-4 ген IPF-1 (STF-1, IDX-1, PDX-1) является ключевым фактором экспрессии гена инсулина [20] и регулятором эмбрионального развития поджелудочной железы. Стволовые клетки, экспрессирующие IPF-1, являются облигатными в регенеративных процессах в β -клетках поджелудочной железы [20].

Описан случай мутации (делеции) одного из нуклеотидов в кодоне 63 гена IPF-1 по типу "сдвига рамки считывания" у больного с аплазией поджелудочной железы и СД 1 типа. В гетерозиготном состоянии эта мутация может проявлять себя как СД 2 типа, что и имело место у обоих родителей пациента [20].

В 1998 г. K. Yamada, X. Yuan и др. [20] обнаружили новую мутацию в гене IPF-1. Эта мутация располагалась на расстоянии 108 нуклеотидных пар от места старта трансляции и представляла собой включение лишнего нуклеотида (по типу GGG $\Rightarrow$ GGGG). Данная аллель (G4) встречалась с достаточно большой частотой в японской популяции.

Клиническая картина MODY в дебюте похожа на таковую при СД 1 типа (хотя и имеет свои отличия) [11]. Именно из-за своего сходства с СД 1 типа

MODY (как правило, это MODY-1 или MODY-3) часто и бывает принят за СД 1 типа, что обуславливает последующее лечение таких пациентов инсулином [11]. По мнению A. Moller и соавт., число таких больных (с диагнозом “сахарный диабет 1 типа”, но реально страдающих MODY) в Дании может достигать до 10% от общего количества больных с диагнозом СД 1 типа, но не имеющих генетических маркеров, свойственных данному типу диабета [11].

Учитывая сходство клинической картины MODY (особенно MODY-1 и MODY-3) и СД 1 типа возможно проводить генетическое исследование с целью обнаружения маркеров MODY у больных с СД 1 типа при отсутствии антител GAD65 и IA-2, так как эти антитела чаще всего не обнаруживаются в крови больных MODY [20]. В определенных этнических группах (например, у жителей Японии) дефект одного из генов HNF-4 α , HNF-1 α , HNF-1 β (т.е. MODY-1,3,5) проявится симптоматикой, сходной с клинической картиной СД 2 типа [20].

Гипергликемия (натошак и постпрандиальная) у пациентов с MODY-2 нерезко выражена и стабильна [11, 21], но может быть выявлена даже в самом начале болезни [17]. Иногда симптомы заболевания возникают у женщин только во время беременности (гестационный диабет) [12].

По сравнению с MODY-2 другие типы MODY (1, 3, 4 и 5), как правило, протекают более выраженно [9]. MODY-1 и MODY-3 характеризуются нарушением секреции инсулина и гипергликемией, что требует инсулинотерапии [11, 18].

Частота осложнений при разных типах MODY неодинакова по характеру и выраженности. У большинства больных MODY (с достаточным сроком от начала болезни) обнаруживается та или иная форма ретинопатии [3]. При MODY-1 не обнаруживаются симптомы нефропатии, тогда как при MODY-3 и MODY-5 выявляются те или иные её признаки. При MODY-4 описаны нарушения функции печени, дислипидемии [3]. Нет единого взгляда на осложнения при MODY. Ряд диабетологов считают, что появление осложнений не зависит от типа MODY, а обусловлено лишь тяжестью заболевания (уровнем гипергликемии) и продолжительностью декомпенсации. Установлено, что больные СД 1 типа и больные MODY (пациенты обеих групп имели приблизительно одинаковый уровень гипергликемии и срок от начала заболевания) не имеют каких-либо значимых различий в характере и выраженности осложнений.

Приводим собственное наблюдение.

Н., 23 лет, находилась в отделении терапии СД с 13 февраля по 12 марта 1999 г. с диагнозом: СД 2 типа (MODY), средней тяжести, в стадии субкомпенсации.

Родилась от 1-й беременности путем Кесарева сечения (38 нед.). Масса тела при рождении 4300 г, длина - 51 см. Период новорожденности без особенностей. На грудном вскармливании до

1,5 лет жизни. Психомоторное развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: эпидемический паротит, ложный круп (6 лет), ОРВИ.

Наследственность: мать пациентки больна СД с 14 лет. В течение первых лет заболевания получала инсулин, затем самостоятельно его отменила, перешла на диетотерапию. Гликемия колебалась от 4,5 до 10 - 11 ммоль/л. Диету нарушает. Другого лечения по поводу диабета не получает. Тетя пациентки (родная сестра матери) также страдает СД с 15 лет. С 15 до 37 лет принимала адебит; в 37 лет в связи с беременностью переведена на инсулинотерапию, после родов инсулин был отменен, диету нарушает. По линии матери в трех поколениях у родственников больной диагностирован СД. Бабушка (по линии матери) была больна СД с 27 лет (рис. 1), до 40 лет получала букарбан, после 40 лет в связи с появлением осложнений СД переведена на инсулинотерапию.

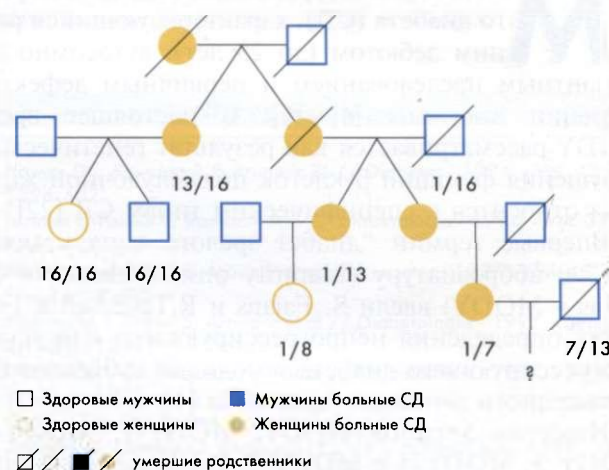


Рис. 1. Родословная семьи больной Н.

Цифрами обозначены генотипы обследованных членов семьи, локус DRB1.

В связи с принадлежностью к группе высокого риска больная наблюдалась в Морозовской детской больнице с раннего возраста. До 7 лет регулярно проводился ГТТ. Никаких отклонений диагностировано не было (со слов матери). В последующем до 19-летнего возраста имели место несколько госпитализаций в стационары с целью обследования, где проводились исследования гликемии и глюкозурии; патологии не обнаружено.

С 19 лет больная периодически самостоятельно определяла гликемию с помощью глюкометра. При случайном определении гликемии впервые было отмечено ее повышение до 13 ммоль/л (1994 г.). К врачам не обращалась, пыталась соблюдать гипокалорийную диету, гликемию определяла нерегулярно (уровень до 16 ммоль/л). Ухудшения состояния не отмечала. В ноябре 1998 г. самостоятельно пыталась похудеть. Пользовалась “Sun Riser”. После 10-дневного курса отметила снижение массы тела (МТ) на 10 кг (до 63-64 кг). После снижения МТ диету не соблюдала. За январь - февраль 1999 г. отметила увеличение МТ на 10 - 11 кг. Гликемия натошак составляла 4,5 - 12,0 ммоль/л.

Обратилась в ЭНЦ РАМН для обследования и лечения в связи с планируемой беременностью.

При поступлении больная жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное. Больная гиперстенического телосложения (длина тела 169 см, масса 74 кг, ИМТ=25,9). При осмотре на коже передней поверхности левой голени (средняя треть) участок липоидного некробиоза округлой формы (диаметром около 1,5 см). Пальпируются единичные подчелюстные лимфатические узлы величиной с мелкую горошину. Область сердца не изменена. Границы сердца: верхняя - по III ребру, правая - по левому краю грудины, левая - на 0,5 см кнутри от среднеключичной линии.

Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД 120/75 мм рт. ст. ЧСС=70 - 72 уд/мин.

Стопы теплые, гиперкератоза нет. Пульсация на а. dorsalis pedis сохранена, симметрична. В легких дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Печень (перкуторно) у края реберной дуги, край печени гладкий, безболезненный. Периферических отеков нет. Дизурии нет. Область почек не изменена. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Гликированный гемоглобин: HbA1c - 13,5% (до 7,8%), HbA1c - 10,2% (до 6,4%). Глюкозурический профиль: 9.00 - 18.00: 1200 мл, глюкоза 0,2%, ацетон - отр.; 18.00 - 23.00: 500 мл, глюкоза 0,2%, ацетон - отр.; 23.00 - 9.00: 300 мл, глюкоза - отр., ацетон - отр.

Гликемический профиль (ммоль/л) при поступлении (диета 2500 ккал):

Часы	7.00	14.00	18.00	21.00	3.00
Уровень	8,7	12,8	11,4	11,9	8,6

ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 77 уд./мин., отклонение электрической оси влево; признаки гипертрофии левого желудочка.

Офтальмологически: слабая опалесценция по сосудам, очаговой патологии нет; миопический астигматизм слабой степени.

Семейное HLA-генотипирование: HLA генотип больной DRB1*01/07-DQA1*0101/*0201-DQB1*0501/*0201, не характерен для 1 типа СД (рис. 1) Данные типирования свидетельствуют о том, что ни один из больных диабетом членов семьи больной Н. не имеет в генотипе "классических" маркеров, характерных для СД 1 типа (DRB1*04, DRB1*03).

У больной Н. не выявлены антитела ни к ГДК, ни к инсулину, ни к антигену цитоплазмы островковых клеток.

В ходе пробы с изокалорийным завтраком выявлены существенные отклонения уровня С-пептида как от нормы, так и от показателей у больных СД 1 типа [2]. У больной отмечен достаточный исходный уровень С-пептида, через 60 мин имелся подъем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем. Это увеличение уровня С-пептида продолжалось до 120 мин, что свидетельствует о резервах β -клеток и замедленном ответе на стимуляцию углеводами (рис. 2).

После обследования начато лечение: диета №8 (1700 ккал) с последующим подключением Siofor (500 мг по 1 таблетке 2 раза в день, перед завтраком и ужином). На фоне проведенного лечения гликемия снизилась и составила в течение суток 3,5 - 7,6 ммоль/л.

Гликемический профиль (ммоль/л) на момент выписки: 7 ч - 5,2; в 14 ч - 6,6; в 18 ч - 7,6; в 21 ч - 7,4 и в 3 ч - 6,5

Таким образом, у больной Н., 23 лет, в родословной (по линии матери) было 5 больных СД 2 типа женского пола, заболевших, как и она, в молодом возрасте. Заболевание началось постепенно, в течение нескольких лет больная не обращалась к врачу, так как чувствовала себя удовлетворительно. Течение заболевания было стабильным, отсутствовали эпизоды кетоацидоза. Больная отмечала прибавку массы тела, гликемия нормализовалась на фоне диеты и приема бигуанидов. Мать больной, родная тетя больной также болеют СД с 14-15 лет, инсулин получали только во время беременности, всё остальное время находились на диете.

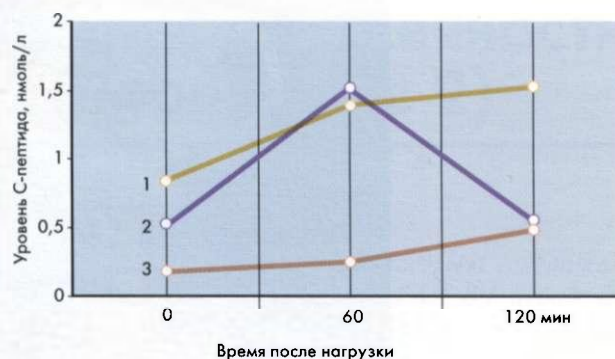


Рис. 2. Показатели уровня С-пептида у больной после изокалорийного завтрака.

1 - больная Н.; 2 - здоровые; 3 - больные СД 1 типа.

Генотип больной (локус МНС) не характерен для СД 1 типа, у нее отсутствуют антитела к ГДК, инсулину и островковым клеткам. Отмечается нормальный базальный уровень С-пептида и увеличение его в ответ на стимуляцию.

На основании анамнеза, клинических и лабораторных данных был поставлен диагноз MODY. Учитывая благоприятное и стабильное течение заболевания, отсутствие сходства дебюта с СД 1 типа, диагностирование в постпубертатном возрасте, наличие у больной избыточной массы тела, четкий семейный характер заболевания, можно предположить, что имеет место MODY-2, при котором отмечается мутация гена глюкокиназы.

Литература

1. Н.Б.Лебедев, Л.Н.Щербачева, Е.Б.Коледова, Е.В.Трофименко, А.Ю.Майоров // Пробл. эндокринол. - 1994 - Т. 40 - №1. - С. 9-11.
2. Смирнова О.М. Клинические, иммунологические, гормонально-метаболические аспекты впервые выявленного ИЗСД (клиника, диагностика, лечение, профилактика). Автореферат дис. док. М., - 1995.
3. Cabanas E. // Diabetes Educ. - 1998 - 24(4) - P. 477-80.
4. Chevre J., Hani E., Boutin P. et al. // Diabetologia - 1998 - 41(9) - P.1017-23.
5. Elbein S., Teng K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1998 - 83(6) - P. 2059-65.
6. Froguel P. // Schweiz Med Wochenschr. - 1998 - Dec. - 128:49 - P. 1936-9.
7. Hani E., Suaid L., Boutin P. et al. // J. Clin. Invest. - 1998 - 101(3) - P. 521-6.
8. Luvy Marchal C., Dubois F., Noni M., Tichet J., Czernichow P. // Diabetes - 1995 - 44(9) - P. 1029-32.
9. Matyka K., Beards F. et al. // Arch. Dis. Child. - 1998 - 78(6) - P. 552-4.
10. Menzel R., Kaisaki P. et al. // Diabet Med. - 1998 - 15(10) - P. 816-20.
11. Moller A., Delgaard L., Pociot F. et al. // Diabetologia - 1998 - Dec. 41(12) - P. 1528-31.
12. Saker P., Hattersley A., Barrow B. et al. // Diabetologia - 1996 - 39(11) - P. 1325-8.
13. Shaw J., Lovelock P. et al. // Diabetes - 1998 - 47(11) - P. 1793-6.
14. Sivik O., Nilstad P., Filling I., Sagen J., Cockburn B., Bell G. // Diabetologia - 1998 - 41(5) - P. 607-8.
15. Surnely J., Guenat E., Philippe J. et al. // Diabetes - 1998 - 47(9) - P. 1459-63.
16. Takeda P. // Nippon Rinsho - 1998 - Sep. - 56(9) - P. 2419-26.
17. Velho G., Blanch H. et al. // Diabetologia - 1997 - 40(2) - P. 217-24.
18. Velho G., Froguel P. // Eur. J. Endocrinol. - 1998 - 138 (3) - P. 233-9.
19. Wang H., Maechler P., Hagenfeld K., Wollheim C. // EMBO J. - 1998 - 16;17(22) - P. 6701-13.
20. Yamada K., Yuana X. et al. // Diabetologia - 1998 - 41(5) - P. 603-5.
21. Zhang Y., Warren-Perry M. et al. // Diabetologia - 1995 - 38(9) - P. 1055-60.
22. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. // Diabetes Care - 1997 - 20 - P.1183-1197.