

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.
Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Осетрова Н.Б.

РЕФЕРАТ на тему:
«Сахарный диабет, тип MODY»

Выполнила: Ординатор 1 года обучения, Ачигеечева М.В.

Красноярск, 2019

Сахарный диабет, тип MODY.

MODY — акроним английского названия Maturity-Onset Diabetes of the Young (*юношеский диабет взрослого типа*), термина, впервые введенного Tattersall в 1974 г. Сахарный диабет, тип MODY представляет собой гетерогенную группу заболеваний, вызванных мутациями различных генов. Нарушения углеводного обмена, как правило, *обусловлены дисфункцией бета-клеток*; заболевание развивается в молодом возрасте (до 25 лет) и *передается аутосомно-доминантным путем*.

Клиническая гетерогенность MODY обусловлена мутациями разных генов. Первый ген, вызывающий MODY (мутация гена глюкокиназы), был идентифицирован в 1992 г. К настоящему времени известно более 15 генов, мутации которых приводят к MODY. Наиболее распространены MODY2 и 3, вклад остальных известных генов составляет менее 10%, у 15% пациентов мутации не идентифицированы, такие варианты названы MODY-X.

В настоящее время считается, что около 10% всего СД в детском и подростковом возрасте составляет СД не 1-го типа. На первое место в структуре СД не 1-го типа вышел СД типа 2, а затем сахарный диабет, тип MODY.

Характеристики:

- дисфункция β -клеток;
- начало в молодом возрасте (до 25 лет);
- аутосомно-доминантное наследование;
- мягкое течение, не требующее инсулинотерапии или с небольшой потребностью в инсулине, в большинстве случаев высокая чувствительность к препаратам СМ;
- наличие как минимум 13 подтипов MODY, различающихся клинически и генетически;
- отсутствие инсулинорезистентности.

MODY должен быть заподозрен:

- у не страдающих ожирением пациентов;
- при развитии СД до 25 лет;
- при наличии СД в родословной данной семьи в двух или трех поколениях.

Варианты MODY

Тип	Ген	Белок	Функция
MODY1	HNF4A	Ядерный фактор гепатоцитов 4 α	Бета-клетки: регуляция гена INS, транспорта и метаболизма глюкозы. Печень: синтез липопротеидов

MODY2	GCK	Глюкокиназа	Бета-клетки: фосфорилирование глюкозы. Печень: синтез гликогена
MODY3	HNF1A (TCF1)	Ядерный фактор гепатоцитов 1 α	Бета-клетки: регуляция гена INS, транспорта и метаболизма глюкозы. Печень: синтез липопротеидо
MODY4	IPF-1 (PDX1)	Инсулиновый промоторный фактор 1	Регуляция гена INS, эмбриогенез поджелудочной железы, регуляция глюкокиназы
MODY5	HNF1B (TCF2)	Ядерный фактор гепатоцитов 1 β	Бета-клетки: регуляция гена INS, транспорта и метаболизма глюкозы. Печень: синтез липопротеидов
MODY6	NEUROD1	Фактор нейрогенной дифференцировки 1	Регуляция гена INS, эмбриогенез поджелудочной железы
MODY7	KLF11	«Крюппель»-подобный фактор 11	Регуляция гена INS
MODY8	CEL	Карбоксилэстергидролаза	Компонент панкреатического секрета

Дифференциальная диагностика MODY и СД 1 типа.

Параметр	MODY	СД 1 тип
Тип наследования	Моногенный аутосомно- доминантный	Полигенный, многофакторный
Возраст начала	Как правило, до 25 лет	В основном дети и подростки
Родословная	Как правило, имеются больные в нескольких	Как правило, нет больных родственников

	поколениях	первой линии родства
Аутоантитела, ассоциированные с СД 1 типа	Отсутствуют	При дебюте заболевания определяются в 80-85% случаев
HLA	Отсутствие ассоциации	Ассоциация с предрасполагающими гаплотидами
Кетоз	Отсутствует	Как правило, присутствует
Терапия	Низкая потребность в инсулине или возможность находиться без него	Инсулинотерапия необходима

Дифференциальная диагностика MODY и СД 2 типа.

Параметр	MODY	СД 2 тип
Тип наследования	Моногенный аутосомно-доминантный	Полигенный
Возраст начала	Как правило, до 25 лет	40-60лет, редко у подростков (при ожирении)
Родословная	Как правило, имеются больные в нескольких поколениях	Больные в нескольких поколениях имеются редко
Пенетрантность	80-95%	Вариабельная (по-видимому, 10-40%)
Ожирение	Нехарактерно	Типично
Метаболический синдром	Нехарактерно	Типичен

Сахарный диабет, тип MODY2

Гетерозиготные инактивирующие мутации гена GCK, кодирующего глюкокиназу (MODY2), приводят к нарушению чувствительности бета-клеток к глюкозе; механизм регуляции гомеостаза глюкозы у этих детей остается на высоком уровне. Секреция инсулина может достигать некоторого максимума, однако инсулиновый ответ не соответствует уровню глюкозы в плазме.

Клиническая картина.

- Умеренная гипергликемия натощак (5,5—8 ммоль/л), обычно не прогрессирует десятилетиями;

- Симптомы заболевания обычно отсутствуют;
- Диагноз может быть установлен в любом возрасте, чаще при проведении рутинного обследования по поводу другого заболевания;
- При проведении ОГТТ повышение уровня глюкозы в плазме по сравнению с базальным уровнем обычно не превышает 3,5 ммоль/л;
- Уровень гликозилированного гемоглобина около верхнего предела нормы или слегка выше;
- Отягощенная наследственность — у родителей имеются нарушения углеводного обмена (СД2, НТГ, НГН);
- В случае отсутствия у родителей очевидных признаков заболевания требуется определение у них уровня глюкозы натощак; то важно при рассмотрении диагноза мутации гена глюкокиназы ;
- Микро- и макрососудистые осложнения наблюдаются редко.

План обследования пациента с подозрением на сахарный диабет, тип MODY2

1. Определение уровня глюкозы в плазме натощак и гликемического профиля.
 2. ОГТТ.
 3. Определение уровня гликозилированного гемоглобина.
 4. Определение специфических аутоантител (GADa, IA2, ICA, IAA).
 5. Биохимический анализ крови (активность АлАТ, АсАТ, уровни ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, общего холестерина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка).
 6. Тщательный сбор анамнеза — составление генеалогического древа, при необходимости обследование родителей на нарушения углеводного обмена.
 7. Молекулярно-генетические исследования.
 8. Электрокардиография.
 9. УЗИ органов брюшной полости.
 10. УЗИ органов малого таза (по показаниям).
- При наличии показаний — консультации других специалистов (офтальмолог, невролог, гинеколог, генетик).

По результатам обследования диагноз сахарного диабета, тип MODY2 устанавливается на основании следующих критериев:

1. Выявление нарушения углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).
2. Уровень гликозилированного гемоглобина $\geq 6,0\%$.
3. Отсутствие кетоацидоза как в период выявления/манифестации заболевания, так и в дальнейшем.
4. Наличие родственников первой или второй степени родства с нарушением углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).
5. Сохранная секреция инсулина и С-пептида более чем через 3 года от установления диагноза.

6. Отсутствие аутоиммунного процесса (титры аутоантител в пределах референсных значений или небольшое повышение титра одного из видов аутоантител).
7. Нет ассоциации с системой HLA.
8. Диагноз подтверждается при обнаружении мутаций в гене глюкокиназы.

Лечение

- Диета с ограничением легкоусвояемых углеводов;
 - достаточные физические нагрузки;
 - при недостаточной компенсации (уровень гликозилированного гемоглобина более 7,0%) возможно назначение инсулина, < 0,5 ед/кг/сут.
- У пациентов отмечается низкая чувствительность к инсулину.

Ведение пациента в амбулаторно-поликлинических условиях

1. Осмотр эндокринологом — 1 раз в 6 месяцев.
2. Определение уровня гликозилированного гемоглобина — 1 раз в 6 месяцев.
3. Общий анализ крови — 1 раз в год.
4. Общий анализ мочи — 1 раз в год.
5. Биохимический анализ крови — 1 раз в год.
6. Госпитализация — 1 раз в год.
7. Внеплановая госпитализация при увеличении уровня гликозилированного гемоглобина более чем до 7,0% и/или стойко повышенном уровне глюкозы в плазме (более 7,5 ммоль/л натощак и более 11,1 ммоль/л в течение дня) и/или появлении симптомов сахарного диабета (полиурия, полидипсия, кетонурия).

Сахарный диабет, тип MODY3

Клиническая картина

Характерна мягкая бессимптомная манифестация, первым признаком является появление гипергликемии после еды в результате недостаточного повышения уровня инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой. Диагноз чаще устанавливается в подростковом возрасте, однако если ребенок рожден матерью с сахарным диабетом, диабет у него может быть диагностирован в значительно более раннем возрасте. Характерны гипергликемия натощак и после еды (до 12,0— 14,0 ммоль/л). На ранних стадиях заболевания при проведении ОГТТ наблюдается повышение уровня глюкозы через 2 ч более чем на 6 ммоль/л, даже при нормальном уровне глюкозы натощак. Характерна глюкозурия при относительно нормальных уровнях глюкозы в плазме, так как у пациентов низкий почечный пороговый уровень.

При инсулинотерапии определяемый уровень С-пептида при уровне глюкозы плазмы > 8 ммоль/л более чем через 3 года после установления диагноза. Имеется наследственная предрасположенность к сахарному диабету (в родословной — СД2, СД1, выявленный во втором—четвертом десятилетии жизни, также заболевание у дедушек или бабушек после 45 лет).

Наблюдается выраженная чувствительность к препаратам сульфаниламочевина, приводящая к гипогликемии. Заболевание длительно протекает без инсулиновой зависимости, т. е. без кетоацидоза в отсутствие инсулина, достигается хороший гликемический контроль при небольшой дозе инсулина или только при соблюдении диеты. Постепенно заболевание прогрессирует: после 45—50 лет требуется назначение инсулина, поскольку панкреатическая недостаточность прогрессирует; возможно развитие осложнений, как при СД1. Причины этого прогрессирующего ухудшения функции бета-клеток пока не поняты.

План обследования пациента с подозрением на сахарный диабет, тип MODY3

1. Определение уровня глюкозы в плазме натощак и гликемического профиля.
 2. ОГТТ.
 3. Определение уровня гликозилированного гемоглобина.
 4. Определение специфических аутоантител (GADa, IA2, ICA, IAA).
 5. Биохимический анализ крови (активность АлАТ, АсАТ, уровни ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, общего холестерина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка).
 6. Тщательный сбор анамнеза — составление генеалогического древа, при необходимости обследование родителей на нарушения углеводного обмена.
 7. Молекулярно-генетические исследования.
 8. Электрокардиография.
 9. УЗИ органов брюшной полости
 10. УЗИ органов малого таза (по показаниям).
- При наличии показаний — консультации других специалистов (офтальмолог, невролог, гинеколог, генетик).

По результатам обследования диагноз сахарного диабета, тип MODY3 устанавливается на основании следующих критериев:

1. Выявление нарушений углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).
2. Уровень гликозилированного гемоглобина $\geq 6,0\%$.
3. Отсутствие кетоацидоза как в период выявления/манифестации заболевания, так и в дальнейшем.
4. Наличие родственников первой или второй степени родства с нарушением углеводного обмена (СД, НТГ, НГН).
5. Сохранная секреция инсулина и С-пептида более чем через 3 года от установления диагноза.
6. Отсутствие аутоиммунного процесса (титры аутоантител в пределах референсных значений или небольшое повышение титра одного из видов аутоантител).
7. Нет ассоциации с системой HLA.
8. Диагноз подтверждается при обнаружении мутаций гена HNF1A.

Лечение

- Диета с ограничением легкоусвояемых углеводов;
- достаточные физические нагрузки;
- при недостаточной компенсации (уровень гликозилированного гемоглобина более 7,0%) возможно назначение препаратов сульфанилмочевины (доза подбирается индивидуально — начальная доза глибенкламида может составлять 0,25 мг 2 раза в сутки) или инсулина, < 0,5 ед/кг/сут.

Ведение пациента в амбулаторно-поликлинических условиях

1. Осмотр эндокринологом — 1 раз в 3 месяца; если пациент получает медикаментозную терапию — 1 раз в месяц.
2. Определение уровня гликозилированного гемоглобина — 1 раз в 3 месяца.
3. Общий анализ крови — 1 раз в год.
4. Общий анализ мочи — 1 раз в год.
5. Биохимический анализ крови — 1 раз в год.
6. Госпитализация — 1 раз в год.
7. Внеплановая госпитализация при увеличении уровня гликозилированного гемоглобина более чем до 7,0% и/или стойко повышенном уровне глюкозы в плазме (более 7,5 ммоль/л натощак и более 11,1 ммоль/л в течение дня) и/или появлении симптомов сахарного диабета (полиурия, полидипсия, кетонурия).

Другие виды сахарного диабета, тип MODY.

MODY1 (мутация гена **HNF4A**) характеризуется выраженной вариабельностью клинических проявлений — от бессимптомных преходящих нарушений до быстро прогрессирующих симптоматических форм с возможным развитием кетоза, нередко на фоне ожирения. Характерна низкая пенетрантность мутантного гена. Пациенты с мутациями гена **HNF1B** (**MODY5**) имеют сопутствующий поликистоз почек, клинические проявления которого колеблются от незначительных нарушений функции почек до тяжелой урогенитальной патологии, что делает эту форму заболевания наиболее тяжелой. Заболевание почек нередко предшествует развитию сахарного диабета. У родственников больного часто выявляется патология почек с возможным развитием почечной недостаточности. Другие экстрапанкреатические проявления включают пороки развития матки и наружных половых органов, повышение активности печеночных ферментов, подагру, повышенную экскрецию уратов с мочой, желудочно-кишечные нарушения типа стеноза привратника. Сахарный диабет редко развивается до возраста 10 лет. Механизм развития сахарного диабета — комбинация печеночной инсулинорезистентности и дисфункции бета-клеток. Ухудшение функции бета-клеток прогрессирует быстрее, чем при диабете, вызванном мутациями гена **HNF1A**; возможен диабетический кетоацидоз; отсутствует чувствительность к препаратам сульфанилмочевины. Многие пациенты в конечном счете нуждаются в инсулине. **MODY4** (мутация гена **IPF-1**) — наименее изученная форма вследствие ее редкости, манифестирует обычно в более позднем возрасте, от 17 до 60 лет и старше. При гомозиготных

мутациях IPF-1 наблюдается врожденная форма сахарного диабета с агенезией поджелудочной железы и резко выраженными проявлениями синдрома мальабсорбции.

Литература:

1. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» 9-й выпуск. Стр. 152-153.
2. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. 2014 год. Стр. 71-92.
3. Дедов И.И., Эндокринология [Электронный ресурс] : учебник / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев - М. : Литтерра, 2015. - 416 с. - ISBN 978-5-4235-0159-4.
4. Дедов И.И., Эндокринология [Электронный ресурс] : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 1112 с. - ISBN 978-5-9704-3682-0.
5. Кураева Т. Л., Зильберман Л. И., Титович Е. В. и др. Генетика моногенных форм сахарного диабета. Сахарный диабет 2011; № 1:1—4.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО.

Рецензия профессора, ДМН кафедры внутренних болезней №2 с курсом ПО Осетровой Натальи Борисовны на реферат ординатора первого года обучения специальности «Эндокринология» Ачигеевой Марии Владимировны по теме:
«Сахарный диабет, тип MODY»

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке. Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако, автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения специальности «Эндокринология»:

Оценочный критерий	Положительный/ отрицательный
1. Структурированность	
2. Наличие орфографических ошибок	
3. Соответствие текста реферата его теме	
4. Владение терминологией	
5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	
6. Логичность доказательной базы	
7. Умение аргументировать основные положения и выводы	
8. Круг использования известных научных источников	
9. Умение сделать общий вывод	

Итоговая оценка:положительная/отрицательная

Комментарии рецензента:

Дата:

Подпись рецензента:

Подпись ординатора:

