

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009
УДК 616.379-008.64-036.1-07:577.21

И. И. Дедов¹, Н. А. Зубкова¹, Н. Ю. Арбатская², А. Г. Акопова³, А. Н. Тюльпаков¹

MODY ТИП 2: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ 13 СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ПЕРВОЕ ОПИСАНИЕ MODY В РОССИИ

¹Отделение наследственных эндокринных заболеваний (зав. — доктор мед. наук А. Н. Тюльпаков) ФГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) Росмедтехнологий;

²Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова, Москва; ³Городской диабетологический центр, Новосибирск

Сахарный диабет (СД) типа MODY — клинически гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся аутосомно-доминантным типом наследования и обусловленная мутациями генов, приводящими к дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Достоверно определить тип диабета и дальнейшую тактику лечения пациента возможно лишь на основании данных молекулярно-генетического исследования, подтверждающего наличие мутаций в гене. На сегодняшний день известны мутации 8 генов, из которых мутация гена глюкокиназы (GCK), приводящая к развитию диабета типа MODY 2, встречается наиболее часто. Распространенность этой мутации среди больных СД в нашей стране не изучена. Диагноз сахарного диабета типа MODY 2 был нами установлен у 13 членов 5 семей с характерной для данного типа клинической картиной. При молекулярно-генетическом исследовании было выявлено 4 новых и одна ранее описанная мутация. Полученные результаты расширяют представления о молекулярных основах СД MODY и создают предпосылки для усовершенствования диагностики данного заболевания, генетического консультирования и разработки патогенетически обоснованных подходов к лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет, сахарный диабет зрелого типа у молодых (MODY), мутация гена глюкокиназы (GCK), пограничная гипергликемия натощак, гестационный сахарный диабет.

I. I. Dedov¹, N. A. Zubkova¹, N. Yu. Arbatskaya², A. G. Akopova³, A. N. Tyulpakov¹

MODY2: CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF 13 CASES OF THE DISEASE. THE FIRST DESCRIPTION OF MODY IN RUSSIA

¹Department of Hereditary Endocrine Diseases, Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies;

²N. I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow; ³City Diabetology Center, Novosibirsk

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a clinically heterogenic group of diseases, with an autosomal dominant mode of inheritance and gene mutations resulting in dysfunction of pancreatic B cells. The type of diabetes and further treatment policy can be reliably determined on the basis of the data of a molecular genetic study that confirms gene mutations. Today there are known mutations of 8 genes, of which glucokinase (GCK) gene mutation that leads to the development of MODY2 and occurs most frequently. The spread of this mutation among DM patients in our country has not been studied. The diagnosis of MODY2 was established in 13 members of 5 families with the clinical picture typical of this type. The molecular genetic study revealed 4 new and 1 earlier described mutations. The findings extend ideas on the molecular bases of MODY, which creates conditions for improving the diagnosis of this disease, genetic counseling and the development of pathogenetically founded approaches to treatment.

Key words: diabetes mellitus, mature-onset diabetes of the young (MODY), glucokinase (GCK) gene mutation, borderline fasting hyperglycemia, gestational diabetes mellitus.

Распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире увеличивается в эпидемических масштабах, причем диабет остается одной из главных причин инвалидизации и преждевременной смертности. Приоритетные направления в управлении СД включают разработку стратегии, профилактики болезни и дифференцированных, патогенетически обоснованных подходов к ее лечению с целью уменьшения частоты и замедления начала и прогрессирования осложнений. В этой связи чрезвычайно важно своевременно верифицировать правильный вариант СД, поскольку наряду с класси-

ческими, широко распространенными 1-м и 2-м типами СД существуют более редкие формы, отличающиеся от них клиническим течением и прогнозом. Среди последних лидируют моногенные формы, известные под общим названием "сахарный диабет зрелого типа у молодых" (Maturity-Onset Diabetes of the Young — MODY). MODY — гетерогенная группа заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования и обусловленная мутациями генов, приводящих к дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Впервые термин "диабет зрелого типа у молодых" и аббревиатуру MODY ввели S. Fajans и R. Tattersall в 1975 г. [18, 19] для определения непрогрессирующего или малопрогрессирующего диабета у молодых пациентов с отягощенным семейным анамнезом. Были описаны 3 семьи с аутосомно-доминантной формой СД, характеризующегося ранним началом и относительно нетяжелым течением: у 7 из 12 больных, диагноз

Информация для контактов:

Зубкова Наталья Анатольевна, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник отделения наследственных эндокринных заболеваний ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
Адрес: 115478 Москва, ул. Москворечье, д. 1
zunata2006@yandex.ru
Телефон: 8-495-320-33-32, факс: 8-495-320-36-87

которым был поставлен до 30 лет, не было ретинопатии спустя в среднем 37 лет.

Обычно MODY развивается в детстве, подростковом возрасте или у молодых взрослых. При этом достоверно определить тип диабета возможно лишь на основании данных молекулярно-генетического исследования, подтверждающего наличие мутаций в том или ином гене. Исследования последних лет показали, что частота наследственных форм СД не столь редка, как принято считать. В среднем MODY выявляется в 2–5% случаев СД 1-го и 2-го типов и в половине случаев при гестационном диабете [2, 6, 13]. На сегодняшний день известны мутации 8 генов, приводящие к развитию разных типов MODY, которые различаются между собой частотой выявления, клинической картиной и терапевтической тактикой.

Один из самых частых вариантов MODY — тип MODY 2 — связан с мутациями в гене глюкокиназы (GCK) [1, 3, 4, 14]. Ген GCK картирован на хромосоме 7p13, имеет 12 кодирующих экзонов и кодирующую последовательность из 1398 пар нуклеотидов. Глюкокиназа (гексозо-6-фосфотрансфераза) принадлежит к семейству гексокиназ и катализирует фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф) в присутствии АТФ и ионов Mg, тем самым повышая чувствительность β-клеток к глюкозе. Глюкокиназа представляет собой белок с мол. массой около 52 000 и состоит из 465 аминокислотных остатков. В отличие от других гексокиназ, глюкокиназа (гексокиназа типа 4) экспрессируется только в клетках, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы, в частности в гепатоцитах и β-клетках островков поджелудочной железы. Этот фермент играет важнейшую роль в поддержании нормальной концентрации глюкозы в организме [3, 4]. Способность моно- и дисахаридов подвергаться фосфорилированию и, следовательно, гликолизу коррелируется с их способностью стимулировать секрецию инсулина. Иными словами, глюкокиназа имеет низкое сродство к глюкозе и ее секреция не подавляется глюкозо-6-фосфатом, поэтому скорость фосфорилирования глюкозы в β-клет-

ках и гепатоцитах прямо пропорциональна концентрации глюкозы. Обнаружение мутаций в гене глюкокиназы упрочило гипотезу о том, что этот фермент служит своеобразным датчиком концентрации глюкозы [16]. Мутации гена GCK приводят к нарушению способности глюкокиназы фосфорилировать глюкозу и, как следствие, увеличению минимальной концентрации глюкозы, при которой стимулируется секреция инсулина [8, 12, 15]. Снижение скорости секреции инсулина при дефекте глюкокиназы зависит от типа мутации и может достигать 60% [13, 14]. В результате полной или частичной потери активности фермента снижается чувствительность β-клеток к глюкозе с последующим повышением порогового уровня глюкозы в крови, необходимого для активации секреции инсулина [16]. Кроме того, изменяется функция АТФ-зависимых калиевых каналов, что приводит к уменьшению или отсутствию секреции инсулина после стимуляции глюкозой. Активность глюкокиназы может снижаться также вследствие недостаточной аккумуляции гликогена в клетках печени за счет активации вторичных путей глюконеогенеза. В отечественной литературе отсутствуют описания подтвержденных случаев MODY. В данной статье мы приводим собственные наблюдения MODY 2. Во всех описанных ниже случаях были выявлены мутации гена глюкокиназы (см. таблицу).

Материалы и методы

Гормональные исследования. Уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида определяли с использованием коммерческих наборов.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную ДНК выделяли из периферических лейкоцитов с применением стандартных методов. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) амплифицировали 4 фрагмента геномной ДНК, охватывающие кодирующую последовательность гена GCK и примыкающие участки экзонов: фрагмент E1 (474 п. н., экзон 1), фрагмент E2–3 (1490 п. н., экзоны 2–3), фрагмент E4–6 (1572 п. н., экзоны

Клинические данные обследованных пациентов

Семья, тип мутации	Пол	Возраст	Максимальная гликемия, ммоль/л	НТГ, Д, ГГН, ГД	HbA _{1c}	Инсулин		С-пептид		Лечение диета, инсулин		
						0-я минута	120-я минута	0-я минута	120-я минута			
I	I.1	М	64	8,1	Д	—	—	—	—	Отказ от терапии		
G170D	I.2	Ж	39	8,0	Д	6,8	3,0	11,3	3,0	7,8	Инсулин	
	I.3	Ж	34	7,4	ГД	6,1	—	—	3,5	—	Диета, инсулин	
	I.4	М	16	7,5	ГГН	6,4	1,8	20	2,2	6,1	Диета	
	II	II.1	Ж	35	8,0	ГД	6,0	5,2	38,3	1,1	6,7	Диета
L20R	II.2	М	4,5	6,4	ГГН	5,8	2,1	21,2	0,8	4,5	Диета	
III	III.1	М	53	Не обследован		—	—	—	—	—	—	
	C213R	III.2	Ж	25	7,3	ГД	6,8	—	—	—	—	Диета, инсулин
	III.3	Ж	0,2	7,6	НТГ	7,0	—	—	—	—	Диета	
IV	IV.1	Ж	23	8,2	ГД	—	22,6	—	4,9	—	Диета	
V55A	IV.2	М	0,8	9,2	НТГ	7,6	—	—	—	—	Диета	
V	V.1	М	58	7,2	НТГ	7,3	—	—	—	—	Диета	
	L324R	V.2	М	35	6,9	НТГ	6,8	5,9	14,8	2,0	5,5	Диета
	V.3	М	3,6	8,8	ГГН	6,7	2,65	—	0,2	—	Диета	

Примечание. НТГ — нарушение толерантности к углеводам; ГД — гестационный диабет; ГГН — гипергликемия натощак; Д — диабет; прочерк — исследование не проводилось.

4—6) и фрагмент E7—10 (2921 п. н., экзоны 4—6) (см. рисунок). После электрофореза в 1% агарозном геле продукты ПЦР очищали с использованием набора PCR Purification Kit ("Promega", США), а затем секвенировали на автоматическом секвенаторе ABI PRISM Model 310 ("Applied Biosystems", США).

При проведении ПЦР и последующем секвенировании соответствующих экзонов и примыкающих участков интронов использовали следующие олигонуклеотиды:

5'-CAA TGG CCC TGC CTG GAG AAC-3', EIF
 5'-GAT GGG TCT GCC AGG CAG TAG-3', E1R,
 5'-CGG GGT CAG AAG ACA GAA G-3', E2F,
 5'-GGC CTC CAG CTG CCT CTG A-3', E3R,
 5'-GGA CAG GCC TGG CAT TCA G-3', E4F,
 5'-CAG GCT CTG CTC TGA CAT C-3', E6R,
 5'-CCA GGG AGA GCC GCC TTT C-3', E7F,
 5'-CCG CCT CGT GAC CTC AGT-3', E8F,
 5'-GCT CAG CGA GGG AAA GAG-3', E9F,
 5'-GCA CGT GTG GGG AGC ACT TC-3', E10R

Описание клинических случаев

Семья I

Прабабушка по линии отца. Отмечалось периодическое повышение гликемии натощак.

Дедушка по линии матери, 64 года (I.1). Диагноз сахарного диабета установлен в возрасте около 40 лет на основании повышения уровня гликемии натощак до 8,1 ммоль/л. Лечение никогда не получал, диету не соблюдал. При длительности диабета более 30 лет не имеет сосудистых осложнений.

Мать В. Д., 39 лет (I.2). В возрасте 38 лет (апрель 2007 г.) при рутинном исследовании впервые выявлена гипергликемия натощак 7,8 ммоль/л. Верифицирован латентный аутоиммунный СД взрослых (LADA-диабет), назначено 8 Ед инсулина пролонгированного действия (протафан) на ночь. На фоне терапии и соблюдения диеты уровни HbA_{1c} и гликемии в пределах нормы.

Тетя Л. З. по линии матери, 34 года (I.3). В подростковом возрасте при рутинном исследовании периодически фиксировалась гипергликемия натощак до 6,4 ммоль/л. В течение первой беременности стабильная нормогликемия. Во время второй беременности верифицирован "гестационный диабет", получала инсулинотерапию. Показатели HbA_{1c} в дебюте и на протяжении всей беременности оставались в пределах нормы, отмечалось повышение содержания фруктозамина до 320 мкмоль/л.

Сын Д. С., 16 лет (I.4). Впервые повышение уровня сахара в крови натощак до 6,5 ммоль/л выявлено в возрасте 15 лет при случайном опре-

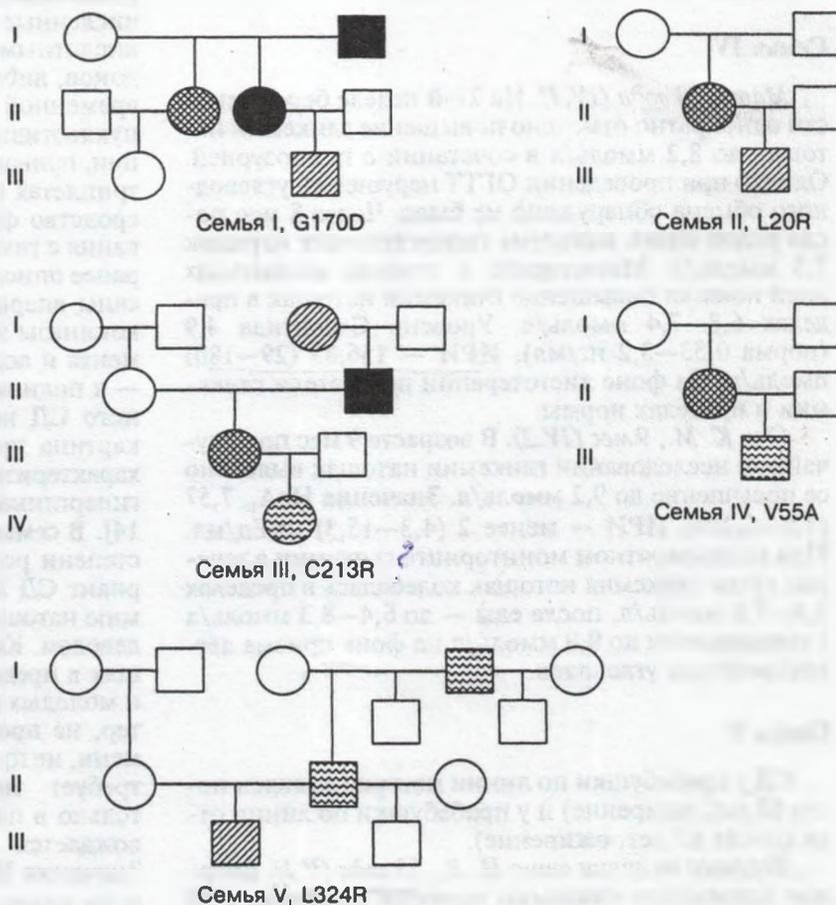
делении с помощью глюкометра. В дальнейшем при неоднократном измерении фиксировалась гипергликемия в пределах 6,2—7,5 ммоль/л. При этом классических клинических признаков СД (полиурия, полидипсия, похудание) не отмечалось. У сына, матери и тети аутоиммунные маркеры СД (антитела (АТ) к GAD, инсулину, островковым клеткам) отрицательные.

Семья II

В семье нет родственников, у которых когда-либо были верифицированы нарушения углеводного обмена.

Мать И. М., 35 лет (II.1). В возрасте 25 лет впервые случайно была выявлена гликемия натощак до 6,4 ммоль/л. Обследования не проходила. Во время беременности (30 лет) на 23-й неделе выявлена гликемия натощак до 6,3 ммоль/л, после еды — до 10 ммоль/л. Получала инсулинотерапию. Уровни HbA_{1c}, инсулина, С-пептида в дебюте, на протяжении беременности и в дальнейшем не определялись.

Сын И. М., 4,5 года (II.2). На 2-м месяце жизни однократно выявлена гипергликемия натощак 8 ммоль/л. Постоянно наблюдался эндокринологически



Гипергликемия натощак
 Гестационный диабет
 Нарушение толерантности к глюкозе
 Диабет

Родословные обследованных семей.

гом, проводился самоконтроль гликемии. Однако в дальнейшем повышения уровня сахара крови выявлено не было. Аутоиммунные маркеры СД (АТ к GAD, инсулину, островковым клеткам) отрицательные.

Семья III

У дедушки (III.1) и прабабушки по линии матери — СД (до момента обследования ребенка тип не установлен).

Мать Н. П., 25 лет (III.2). В возрасте 20 лет при периодическом измерении гликемии в домашних условиях отмечалась гипергликемия натощак 6,2—7,0 ммоль/л. Обследования не проходила, соблюдала диету. Во время беременности (23 года) на 10-й неделе при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГГТ) выявлено: гликемия натощак 6,47 ммоль/л, на 120-й минуте — 9,81 ммоль/л. HbA_{1c} — 7,1%, уровень С-пептида в норме, аутоиммунные маркеры СД отрицательные. Получала инсулинотерапию.

Дочь С. П., 2 мес (III.3). У девочки с первых месяцев жизни — гипергликемия натощак до 7,6 ммоль/л. В последующем отмечалась тенденция к повышению гликемии после еды до 8—9 ммоль/л.

Семья IV

Мать, 23 года (IV.1). На 21-й неделе беременности однократно отмечено повышение гликемии натощак до 8,2 ммоль/л в сочетании с глюкозурией. Однако при проведении ОГГТ нарушений углеводного обмена обнаружено не было. Через 8 мес после родов вновь выявлена гипергликемия натощак 7,3 ммоль/л. Мониторинг в течение нескольких дней показал повышение гликемии натощак в пределах 6,8—7,4 ммоль/л. Уровень С-пептида 4,9 (норма 0,53—3,2 нг/мл), ИРИ — 156,85 (29—180) пмоль/л. На фоне диетотерапии показатели гликемии в пределах нормы.

Сын К. М., 9 мес (IV.2). В возрасте 9 мес при случайном исследовании гликемии натощак выявлено ее повышение до 9,2 ммоль/л. Значения HbA_{1c} 7,57 (3,8—6,2)%, ИРИ — менее 2 (4,3—15,3) мкЕд/мл. При неоднократном мониторинге гликемии в течение суток гликемия натощак колебалась в пределах 5,4—7,8 ммоль/л, после еды — до 6,4—8,3 ммоль/л с повышением до 9,8 ммоль/л на фоне приема легкоусвояемых углеводов.

Семья V

СД у прабабушки по линии матери (выявлен после 60 лет, ожирение) и у прабабушки по линии отца (после 65 лет, ожирение).

Дедушка по линии отца Н. В., 53 года (V.1). Впервые повышение гликемии натощак выявлено в 52 года при рутинном исследовании. Дальнейших попыток установить генез гипергликемии не предпринимал. Диеты не придерживался. При обследовании в возрасте 53 лет гликемия натощак 6,78 ммоль/л, HbA_{1c} — 7,3% (норма до 6,4%).

Отец Н. С., 35 лет (V.2). К моменту обследования ребенка гликемия исследовалась лишь однократно — 6,9 ммоль/л. Расценена как ошибка при измерении глюкометром. Однако при проведении ОГГТ выявлено нарушение толерантности к углеводам (гликемия натощак 5,91 ммоль/л, на 120-й минуте 8,51 ммоль/л), HbA_{1c} — 6,8%.

Сын Н. Н., 3,8 года (V.3). В возрасте 6 мес при случайном исследовании гликемии после еды выявлено ее повышение до 8,2 ммоль/л. При повторном измерении на фоне 5-часового голодания гликемия составила 8,8 ммоль/л. Уровень HbA_{1c} 7,0%. В дальнейшем на протяжении 3 лет значения HbA_{1c} варьировали в пределах 6,5—6,8%, гликемии натощак — в пределах 6,3—6,6 ммоль/л. При обследовании в марте 2008 г. (3 года 6 мес): уровень инсулина 2,65 (норма 2,1—27) мкЕд/мл, С-пептида — 0,2 (0,36—1,7) пмоль/мл. Аутоиммунные маркеры СД (АТ к GAD, инсулину, островковым клеткам) отрицательные.

Результаты и их обсуждение

К настоящему времени в мире выявлено около 200 мутаций гена глюкокиназы (<http://www/hgmd.cf.ac.uk/>). Большинство описанных мутаций расположено в 7-м и 8-м экзонах. Описаны многочисленные мутации, приводящие либо к аминокислотным заменам, либо к образованию стоп-кодонов, либо к сдвигу рамки считывания и преждевременной терминации транскрипции вследствие нуклеотидных делеций [3, 9, 10]. Точечные мутации, приводящие к заменам в 228-м (T228M) и 261-м триплетях (G261R), по всей видимости, влияют на сродство фермента к АТФ и константу его связывания с глюкозой. В нашем случае была выявлена 1 ранее описанная мутация гена GSK C213R и 4 описаны впервые. Гетерозиготные мутации гена глюкокиназы приводят к парциальному дефекту фермента и ассоциированы с MODY 2, гомозиготные — к полному его дефициту и развитию перманентного СД новорожденных [5, 7, 10]. Клиническая картина при гетерозиготных мутациях гена GSK характеризуется умеренной непрогрессирующей гипергликемией натощак и гестационным СД [2, 14]. В семьях таких пациентов родственники I и II степени родства должны иметь либо "мягкий" вариант СД 2-го типа, либо умеренную гипергликемию натощак, либо нарушение толерантности к углеводам. Как правило, повышение гликемии натощак в пределах 5,5—8 ммоль/л выявляется у детей и молодых взрослых, носит бессимптомный характер, не прогрессирует в течение длительного времени, не приводит к сосудистым осложнениям и не требует медикаментозной коррекции. Обычно только в пожилом возрасте гипергликемия сопровождается клиническими симптомами диабета. Значения HbA_{1c}, как правило, не превышают 7,5% и не изменяются в динамике [9, 12]. Характерны сохранная секреция инсулина и С-пептида, отсутствие аутоиммунных маркеров СД и сосудистых осложнений. Гестационный диабет может протекать как с повышением гликемии натощак, так и в виде нарушений толерантности к глюкозе, что про-

слеживается и в обследованных нами семьях II—IV. При этом, как и в нашем наблюдении, персистирующая гипергликемия натощак может отмечаться как до, так и после беременности. Генетический диагноз в данных случаях крайне важен, поскольку помогает не только подобрать оптимальную терапию при гестационном диабете и определить вид родоразрешения, но и адекватно трактовать возможные нарушения углеводного обмена у новорожденных [17]. В исследовании, проведенном в Испании в 22 семьях с мутацией гена GSK, доказано, что только в тех случаях, когда наличие мутации в гене GSK имело место либо только у матери, либо у плода, отмечалась макросомия [1, 11]. Так, в нашем случае у членов семьи III была выявлена ранее описанная миссенс-мутация C213R, в результате которой большой остаток аргинина замещается на цистеин, что, как предполагается, приводит к снижению каталитической активности глюкокиназы. Поскольку данная мутация имела место и у матери, и у ребенка, масса тела девочки при рождении была нормальной. Как видно из приведенного примера, течение MODY 2 в данной семье можно считать классическим. Однако вполне вероятно, что у новорожденного ребенка с показателями гликемии 7,6—8,2 ммоль/л натощак мог быть верифицирован СД 1-го типа и необоснованно назначена инсулинотерапия [16]. Таким образом, тщательный анализ семейного анамнеза и адекватный алгоритм обследования позволили избежать тактических ошибок. Известно, что в результате миссенс-мутации в кодируемом данным геном полипептиде одна аминокислота замещается на другую, поэтому фенотипическое проявление мутации зависит от функциональной значимости затронутого домена. Не всякая замена аминокислоты отразится на функциональной активности белка, вследствие чего происшедшая мутация может остаться не выявленной. Этим объясняется отмечаемое несовпадение реальной частоты мутаций в определенном гене и частоты ее выявления.

На примере семьи I, в которой выявлена новая мутация G170D, можно наблюдать гетерогенность клинических проявлений при одной и той же мутации. Так, у тети пробанда с периодически фиксируемой гипергликемией натощак в пубертате первая беременность протекала без нарушений углеводного обмена, тогда как во время второй развился гестационный диабет, потребовавший назначения инсулинотерапии. Согласно имеющимся данным, нарушения углеводного обмена у носителей мутантного гена GSK могут быть выявлены уже в первые годы жизни и практически у всех к моменту завершения полового развития [4, 11, 15]. Однако у матери пробанда повышение гликемии натощак было впервые зафиксировано лишь в 38 лет. При этом известно, что до 18 лет измерение гликемии проводилось регулярно и ни разу не было зафиксировано ее повышения. Кроме того, достичь компенсации углеводного обмена у нее стало возможным только с помощью инсулинотерапии, тогда как при MODY2 достаточно соблюдения диеты [9]. В то же время дедушка пробанда в течение 30 лет не лечился, не соблюдал диету и при этом не имеет никаких сосудистых осложнений. Тем не ме-

нее во всех приведенных нами случаях в анамнезе пациентов прослеживались типичные для MODY2 клинические симптомы: непрогрессирующая гипергликемия натощак или нарушение толерантности к углеводам, гестационный диабет, отсутствие сосудистых осложнений, доминантный тип наследования. Интересен тот факт, что в семье V, в которой выявлена ранее не описанная мутация L324R, обследование дедушки и отца ребенка проводилось уже после обнаружения гипергликемии у ребенка. Фиксируемые у них ранее повышенные уровни сахара крови они считали ошибочными, а уточнение генеза гипергликемии нецелесообразным. Лишь молекулярно-генетическое подтверждение диагноза убедило их в необходимости проведения самоконтроля и соблюдения рекомендаций по питанию. В заключение целесообразно обозначить наиболее достоверные клинические критерии MODY2, предложенные в результате консенсуса 24 августа 2007 г. группой европейских ученых [3].

1. Непрогрессирующая гипергликемия натощак в пределах 5,5—8 ммоль/л, выявленная у детей и молодых взрослых без ожирения, а также у женщин до, во время или после беременности.

2. Уровень HbA_{1c} стабилен и редко превышает 7,5%.

3. Повышение гликемии на 120-й минуте при проведении ПГГГ менее чем на 4,6 ммоль/л от уровня натощак, в том числе во время и после беременности.

4. Родители пациентов с MODY могут иметь "мягкий" вариант СД 2-го типа, либо нарушение гликемии натощак в пределах 5,5—8 ммоль/л. При этом отсутствие установленных нарушений углеводного обмена в семье не исключает диагноз MODY.

Таким образом, молекулярно-генетическое исследование позволяет значительно улучшить клиническую и доклиническую диагностику вариантов MODY. Генетический скрининг следует включить в рутинный алгоритм обследования при подозрении на наследуемый характер диабета, а выявленную взаимосвязь генотипа и фенотипа (клинический вариант, течение и прогноз заболевания) при данном варианте нарушений углеводного обмена необходимо учитывать при выборе тактики ведения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barrio R., Bellanne-Chantelot C., Moreno J. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2532—2539.
2. Ellard S., Beards F., Allen L. I. S. et al. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43. — P. 250—253.
3. Ellard S., Thomas K., Edghill E. L. et al. // Diabetologia. — 2007. — Vol. 50. — P. 2313—2317.
4. Fajans S. S., Bell G. I., Polonsky K. S. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345, N 13. — P. 971—980.
5. Feigerlova E., Pruhova S., Dittertova L. et al. // Eur. J. Pediatr. — 2006. — Vol. 165. — P. 446—452.
6. Frayling T. M., Evans J. C., Bulman M. P. et al. // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — Suppl. 1. — P. S94—S100.
7. Froguel P., Zouali H., Vionnet N. et al. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 697—702.
8. Garcia-Herrero C. M., Galán M., Vincent O. // Diabetologia. — 2007. — Vol. 50. — P. 325—333.
9. Gill-Carey O., Shields B., Colclough K. et al. // Diabet. Med. — 2007. — Vol. 24. — Suppl. 1. — P. 6.

10. Gloyn A. L. // Hum. Mutat. — 2003. — Vol. 22. — P. 353—362.
11. Hattersley A. T., Beards F., Ballantyne E. et al. // Nat. Genet. — 1998. — Vol. 19. — P. 268—270.
12. Jian Yu Xu, Qing Hong Dan, Vivlan Chan et al. // Eur. J. Hum. Genet. — 2005. — Vol. 13. — P. 422—427.
13. Lenderman H. // Lancet. — 1995. — Vol. 345. — P. 648.
14. Massa O., Meschi F., Cuesta-Munoz A. et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 898—905.
15. Miller S. P., Anand G. R., Karschnia E. J. et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 1645—1651.
16. Schnyder S., Mullis P., Ellard S. et al. // Swiss. Me. Wkly. — 2005. — Vol. 135. — P. 352—356.
17. Spyer G., Hattersley A. T., Sykes J. E. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 185. — P. 240—241.
18. Tattersall R. B. // Quart. J. Med. — 1974. — Vol. 43. — P. 339—357.
19. Tattersall R. B., Fajans S. S. // Diabetes. — 1975. — Vol. 24. — P. 44—53.

Поступила 12.01.09

© О. В. ВАСЮКОВА, А. В. ВИТЕБСКАЯ, 2009

УДК 616-056.257-053.2-07:616.153.45

О. В. Васюкова, А. В. Витебская

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ: СПОРНОСТЬ ОЦЕНКИ

Институт детской эндокринологии (дир. — проф. В. А. Петеркова) Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий, Москва

Отсутствие нормативов, стандартизированных с учетом возраста и пола, остается основной проблемой, с которой сталкиваются исследователи при изучении инсулинорезистентности у детей.

В данной работе проведено сравнительное изучение индексов инсулинорезистентности (ИР) у 63 детей и подростков с простым (конституционально-экзогенным) ожирением.

Авторами продемонстрирована низкая воспроизводимость индивидуальных базальных значений инсулина (не более 26% согласно корреляционному анализу по Пирсону). Показан ограничительный характер оценки ИР с помощью расчетных индексов, вычисляемых по концентрации иммунореактивного инсулина и глюкозы натощак: 40% детей и подростков с ожирением не имели соответствия базальных индексов ИР с результатами стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), что могло привести к диагностической ошибке — как в сторону "гипердиагностики" (у 12% пациентов), так и "гиподиагностики" (18% детей). Согласно результатам данной работы, в оценке инсулинорезистентности при ожирении у детей и подростков наибольшей диагностической значимостью обладают значения стимулированного выброса инсулина и индекса Matsuda, определяемые по данным ОГТТ.

Ключевые слова: ожирение, инсулинорезистентность, индексы инсулинорезистентности.

O. V. Vasyukova, A. V. Vitebskaya

INSULIN RESISTANCE IN OBESE CHILDREN: DEBATE ON ASSESSMENT

Institute of Pediatric Endocrinology, Endocrinology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

No age- and gender-adjusted criteria remain to be a main problem the investigators face when studying insulin resistance in children.

This paper compares insulin resistance (IR) indices in 63 children and adolescents with simple (constitutionally exogenous) obesity.

The authors demonstrated a low reproducibility of individual baseline values of insulin (not more than 26% as shown by Pearson's correlation analysis). Estimation of IR by means of the design indices calculated from the fasting concentration of immunoreactive insulin and glucose: 40% of obese children and adolescents had no fit of baseline IR indices with the results of an oral glucose tolerance test (OGTT), which may result in a diagnostic error - both hyperdiagnosis (in 12% of patients) and hypodiagnosis (18% of children). According to the results of this study, the values of stimulated insulin release and the Matsuda index, which were determined from the OGTT data, are of the highest diagnostic value in the assessment of insulin resistance in obesity in children and adolescents.

Key words: obesity, insulin resistance, insulin resistance indexes.

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что ожирение у детей — повсеместная проблема, требующая активного вмешательства с целью профилактики развития осложнений — сахарного диабета, раннего атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, бесплодия.

Вместе с тем очевидно, что не всегда ожирение бывает осложненным, т. е. характеризуется наличием дислипидемии, артериальной гипертензии,

нарушений углеводного обмена, инсулинорезистентности (ИР).

Отсутствие нормативов, стандартизированных с учетом возраста и пола, остается основной проблемой, с которой сталкиваются исследователи при изучении ИР у детей.

Инсулинорезистентность — нарушение действия инсулина и реакции на него инсулинчувствительных тканей на пре-, пост- и рецепторном уровнях, приводящее к хроническим метаболическим изменениям и сопровождающееся на первых этапах компенсаторной гиперинсулинемией.

Основные вопросы, связанные с определением ИР у детей, — как к ней относиться и как ее оценивать. Общее ошибочное мнение состоит в том, что ИР сама по себе исключительно вредна. ИР играет важную роль в различных процессах, включая физиологические, патологические и лекарственно-

Информация для контактов:

Васюкова Ольга Владимировна, канд. мед. наук, ст. научный сотрудник Института детской эндокринологии ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
Телефон: 8-499-126-27-60, факс: 8-499-124-02-66
E-mail: ovasyukova@yandex.ru