ТЕРАПИЯ MODY3 У ДЕТЕЙ: ОПЫТ ПЕРЕВОДА НА ПРЕПАРАТЫ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Е.А. Сечко, Л.И. Зильберман, Т.Л. Кураева

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва

MODY (maturity-onset diabetes of the young — диабет взрослого типа у молодых лиц) — общее название моногенных дисфункций β -клеток поджелудочной железы, которые характеризуются аутосомно-доминантным наследованием, началом в молодом возрасте (во втором или третьем десятилетиях), отсутствием аутоантител (АТ), характерных для сахарного диабета 1 типа (СД1), отсутствием признаков метаболического синдрома, а также сохранной секрецией эндогенного инсулина. MODY3 обусловлен гетерозиготными мутациями в гене HNF1A. MODY3 — одна из наиболее часто встречающихся форм MODY. Характерными особенностями MODY3 являются глюкозурия (в том числе при компенсации углеводного обмена) и высокая эффективность препаратов сульфонилмочевины (СМ). В дебюте сахарного диабета (СД) возможна компенсация углеводного обмена у пациентов с MODY3 при соблюдении диеты, по мере прогрессирования заболевания препаратами выбора являются СМ.

ЦЕЛЬ — проанализировать эффективность терапии СМ пациентов в возрасте до 18 лет с MODY3, подтвержденным при молекулярно-генетическом исследовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. При молекулярно-генетическом обследовании 210 пациентов с подозрением на MODY (возраст диагностики нарушений углеводного обмена составлял менее 18 лет), MODY3 был верифицирован у 22 (10,4%) (21 пробанда и 1 sibс). Проанализирована терапия пациентов с MODY3 при диагностике СД, в динамике до и после генетической верификации диагноза. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25; 75 перцентиль]).

РЕЗУЛЬТАТЫ: Возраст диагностики нарушений углеводного обмена составил 12 лет [9,9; 15,4] лет. HbA_{1c} — 6,6% [6,4; 7,8]. При диагностике СД сахароснижающая терапия была назначена в 45,5% ($n=10$), в том числе в 27,4% ($n=6$) — инсулин (0,1–0,2 ед/кг/сут), в 13,6% ($n=3$) — метформин (500–1000 мг/сут), в 4,5% ($n=1$) — СМ (гликлазид 30 мг/сут, глимепирид 1 мг). 54,5% ($n=12$) пациентам была рекомендована диета.

При динамическом наблюдении до генетической верификации диагноза (длительность заболевания 2,2 года [0,9; 3,9]) 59% пациентов ($n=13$) получали сахароснижающую терапию: 31,8% ($n=7$) — инсулин (0,1–0,2 ед/кг/сут), в 22,7% ($n=5$) — метформин (500–1000 мг/сут), в 4,5% ($n=1$) — СМ (гликлазид 30 мг/сут). Уровень HbA_{1c} составил 6,5% [6,1; 7,7]. Таким образом, через 2 года отмечается некоторая интенсификация терапии в виде увеличения количества больных, получающих инсулин и бигуаниды (по 1 чел.).

Молекулярно-генетическая верификация диагноза MODY3 позволила назначить препараты СМ всем 59% пациентов ($n=13$), получавших сахароснижающую терапию, в том числе 5 пациентам в с полной отменой инсулина: глибенкламид (1,5–10,5 мг/сут) ($n=6$), гликлазид (15–60 мг/сут) ($n=5$, в том числе у одной пациентки в комбинации с инсулином гларгин), глимепирид (1–2 мг/сут) ($n=2$). В 1 случае продолжена терапия инсулином. 2 пациентам (9%) назначен метформин в связи с выявленной инсулинорезистентностью (ИР). У 27,4% ($n=6$) пациентов компенсации углеводного обмена удалось достичь на фоне диеты.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР:

Пациент Н., в 11 лет впервые случайно выявлена гипергликемия натощак 6,8 ммоль/л, HbA_{1c} 7,3%. Рекомендована диета. При обследовании в 11,5 лет: ИМТ: 26 кг/м² (SDS ИМТ +2,4), HbA_{1c} — 6,7%, АТ к GAD, ICA, IAA — отрицательные. При проведении орального глюкозотолерантного теста уровень гликемии соответствовал диабетическим значениям (0 мин — 7,1 ммоль/л, 120 мин — 12,8 ммоль/л), гиперинсулинемии не выявлено (уровень инсулина 0 мин — 6,7 мкЕ/мл, 120 мин — 41,4 мкЕ/мл), ИР также не обнаружено (HOMA=2,11). Учитывая наличие ожирения, отсутствие АТ, установлен диагноз «Сахарный диабет 2 типа», назначен метформин в дозе 500 мг/сут. В возрасте

12 лет доза метформина была увеличена до 1000 мг/сут в связи с нарастанием уровня HbA_{1c} до 7,8%. Учитываяотягощенный наследственный анамнез в трех поколениях (у отца, 36 лет, СД с 26 лет (терапия инсулином), у тети по отцовской линии СД с 38 лет (диета), у двоюродного деда по отцовской линии СД с 30 лет (терапия инсулином)), проведено молекулярно-генетическое исследования гена HNF1A, выявлена мутация Pro291fsC. Таким образом, подтвержден диагноз MODY3. В связи с этим в 13,5 лет метформин был отменен, назначен глибенкламид в дозе 7 мг/сут. На фоне терапии глибенкламидом уровень HbA_{1c} снизился до 6,1%.

Выводы. Детям с MODY3 при диагностике СД в 41% была назначена патогенетически необоснованная терапия, в том числе в 27,4% — инсулин. Молекулярно-генетическая верификация MODY3 позволила повысить долю пациентов, получающих препараты СМ с 4,5% до 59%, в том числе с полной отменой инсулина у 5 пациентов из (22,5%). Клинический случай демонстрирует более высокую эффективность назначения препаратов СМ по сравнению с бигуанидами у пациента с MODY3, несмотря на наличие ожирения.

У пациентов с отягощенной наследственностью по СД, отсутствием АТ, отсутствием или небольшой потребностью в инсулине рекомендуется проведение молекулярно-генетическое исследования генов, ответственных за развитие MODY. При диагностике MODY3 наиболее эффективно назначение препаратов СМ.