

ДІАБЕТ МОЛОДОГО ВІКУ З ПОЧАТКОМ ЗРІЛОСТІ (MODY) ТА ТЕРАПІЯ HNF1A–MODY АБО MODY3

Ступак А.О.

Науковий керівник: Щербак О.А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

stupakanastasia@icloud.com

Вступ. Діабет молодого віку з початком зрілості (MODY) є моногенним типом діабету. Характеризується раннім появою цукрового діабету (до 30 років), домінантним аутосомним типом успадкування та гіперглікемією. У 1975 році Fajans і Tattersall вперше в літературі використали акронім MODY для опису категорії пацієнтів із сімейним діабетом, що характеризується аутосомно-домінантним успадкуванням первинного дефекту секреції інсуліну. Загальна поширеність MODY, переважно в європейських когортах, оцінюється в 1–5 на 10 000 осіб, що становить 1–5% усіх випадків цукрового діабету. В цілому, оцінена поширеність MODY становить 1 на 10 000 у дорослих і 1 на 23 000 у дітей, що свідчить про різницю залежно від віку.

Мутовані гени MODY часто є результатом одонуклеотидної заміни. Задіяні гени необхідні для правильного розвитку та функціонування бета-клітин підшлункової залози. Однак у мутованих генах порушується чутливість до глюкози та секреція інсуліну. Мутації в ядерному факторі гепатоцитів 1– α (HNF1A), ядерному факторі гепатоцитів 1– β (HNF1B), ядерному факторі гепатоцитів 4– α (HNF4A) і глюकोкіназі (GCK) є причиною більшості діагностованих випадків MODY. Крім того, виявлено, що багато з цих генів працюють в ієрархічному порядку, допомагаючи або перешкоджаючи активації інших генів. Навіть в одному підтипі MODY мутації можуть відрізнятися за поширеністю, клінічними проявами та тяжкістю захворювання.

Важливо зазначити, що MODY часто помилково діагностують як цукровий діабет типу 1 (ЦД 1) або цукрового діабету 2 типу (ЦД 2). Цього можна уникнути за допомогою відповідних клінічних знань і належних діагностичних методів. Простим ключем до розрізнення ЦД1 або ЦД2 від MODY є вік постановки діагнозу та історія батьківського діабету. Одним з елементів, що ускладнює точну діагностику, є низька пенетрантність певних підтипів MODY, таких як ті, що мають мутації в NEUROD1. Надійна основа в підтипах MODY та їхніх генетичних описах має вирішальне значення для правильної діагностики та лікування уражених людей.

Мета дослідження. Охарактеризувати цукровий діабет молодого віку з початком зрілості (MODY) та представити види терапії при порушеннях гену HNF1A–MODY.

Матеріали та методи. У процесі дослідження використано методи аналізу та синтезу сучасних джерел інформації.

Результати дослідження. Гепатоцитарний ядерний фактор-1-альфа (HNF1A) є гомодимерним фактором транскрипції, необхідним для експресії кількох специфічних для печінки генів. Мутації в гені *HNF1A* можуть призвести до порушення димеризації, спричиняючи дерегуляцію молекулярних механізмів і призводячи до цукрового діабету. Патолофізіологічні механізми дуже подібні до механізмів HNF4A–MODY, оскільки HNF4A регулює експресію HNF1A. Глікемічний патерн HNF1A–MODY характеризується легкою гіперглікемією натще та дуже високими концентраціями глюкози після введення глюкози. У пацієнтів з HNF1A–MODY секреція інсуліну прогресивно знижується, а контроль рівня глюкози має тенденцію погіршуватися з часом, що призводить до необхідності лікування,

причому у 63% пацієнтів діабет розвивається до 25 років, у 79% до 35 років і у 96% до 55 років. Нирковий поріг рівня глюкози нижчий у пацієнтів із HNF1A–MODY, ніж у здорової популяції. Місце мутації визначає вік на момент встановлення діагнозу; наприклад, у пацієнтів з мутаціями термінальних екзонів 8–10 діагностують HNF1A–MODY на 8 років пізніше, ніж у пацієнтів із мутаціями в екзонах 1–6. Лікування пацієнтів з HNF1A–MODY залежить від віку та рівня HbA1c. Якщо HbA1c < 6,5%, терапія першої лінії складається з дієти без сахаридів; в іншому випадку можна розглянути похідні сульфонілсечовини.

Стимульована глюкозою секреція інсуліну порушується через зниження поглинання глюкози бета-клітинами, що знижує внутрішньоклітинні рівні АТФ. У свою чергу, чутливі до АТФ калієві канали відкриті і, як наслідок, запобігається деполяризація клітинної мембрани та вивільнення інсуліну. Рекомендації Міжнародного товариства дитячого та підліткового діабету/Міжнародної діабетичної федерації пропонують сульфонілсечовину як лікування першої лінії, оскільки вони стимулюють вивільнення інсуліну з бета-клітин, тим самим покращуючи контроль глікемії.

У рандомізованому перехресному дослідженні Pearson et al. показали, що пацієнти з HNF1A–MODY мають приблизно в п'ять разів більшу відповідь на гліклазид (80 мг двічі на день), ніж на метформін (1 г двічі на день), і приблизно в чотири рази більшу відповідь на гліклазид, ніж у пацієнтів з діабетом 2 типу. Крім того, було встановлено, що секреторна відповідь інсуліну на внутрішньовенне введення толбутаміду була вищою, ніж на внутрішньовенне введення глюкози, з кращою відповіддю, навіть порівняно з такою у пацієнтів з діабетом 2 типу. Беручи до уваги ці дані, Shepherd et al. перевели вісім пацієнтів (вік 34 роки; середній час прийому інсуліну 20 років) з 0,5 ОД/кг на день інсуліну на середню дозу гліклазиду 80 мг/день і досягли середнього зниження HbA1c на 0,8%. Що стосується похідних сульфонілсечовини, їх відома безпека та довгострокова ефективність, пов'язане з цим покращення якості життя та краща дотримання пацієнтами режиму лікування добре встановлені. Таким чином, пробна терапія сульфонілсечовиною у пацієнтів з гіперглікемією, які є носіями мутацій *HNF1A*, є обов'язковою. Фактори, що впливають на успіх терапії похідними сульфонілсечовини, включають тривалість діабету, початкове значення HbA1c і збільшення ваги. У додаток, першочерговою метою терапевтичного режиму є уникнення гіпоглікемії; таким чином, рекомендована початкова доза становить одну чверть початкової дози для дорослих, яку слід поступово збільшувати на основі контролю рівня глюкози в крові. Інсулінотропний ефект похідних сульфонілсечовини та чутливість до інсуліну від нормальної до високої, типові для цих пацієнтів, спричиняють цукрознижувачий ефект. Було припущено, але не підтверджено, що печінковий кліренс деяких похідних сульфонілсечовини у пацієнтів з мутаціями в гені *HNF1A* знижується, в результаті чого їх рівень у сироватці крові підвищується. Підвищені циркулюючі рівні цих ліків тоді пояснюватимуть їхню підвищену ефективність. Первинна неефективність препаратів сульфонілсечовини майже рідкісна і фактично була виявлена лише у кількох пацієнтів. Повідомлялося про розвиток абсолютної інсулінопенії внаслідок вторинної недостатності через 3–25 років, зі зниженням секреції інсуліну приблизно на 1% на рік лікування. Існують деякі обмеження щодо використання похідних сульфонілсечовини, такі як необхідність додаткового цукрознижувального лікування та загальний підвищений ризик гіпоглікемії.

Висновки. Цукровий діабет у молодому віці є підтипом моногенного діабету, спричиненого мутаціями принаймні 14 відомих генів. Фенотип може характеризуватися легкою непрогресуючою гіперглікемією, прогресуючою гіперглікемією та гіперглікемією з екстрапанкреатичними ознаками. У пацієнтів з легкою гіперглікемією на момент

встановлення діагнозу дієта здається розумною та ефективною терапевтичною стратегією в більшості випадків; однак у разі прогресуючої гіперглікемії слід спробувати застосувати фармакологічний підхід. Пероральні гіпоглікемічні засоби і, зокрема, похідні сульфонілсечовини, які обходять молекулярний дефект і активують АТФ-чутливий калієвий канал, ефективні у більшості пацієнтів з MODY3.

ПОНЯТТЯ ПРО БЕЗПЛІДНІСТЬ. ПРИЧИНИ ЧОЛОВІЧОЇ І ЖІНОЧОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ

Шгоян М.Х.

Науковий керівник: Ткаченко О.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
shgoyanmilana@gmail.com

Вступ. Приблизно кожна шоста людина у світі страждає від безпліддя. За даними ВООЗ, різниця у статистиці між країнами з високим, середнім і низьким рівнем доходу – незначна: на безпліддя страждає 17,8% населення держав з високим рівнем доходу та 16,5%–з низьким і середнім.

Мета дослідження. Визначити причини чоловічої і жіночої безплідності.

Матеріали та методи. Виконання даного дослідження проводилось за допомогою літературного огляду наукових статей, джерел з інтернет ресурсів. В даному дослідженні використані теоритичні методи-узагальнення та системний аналіз.

Результати дослідження. Безпліддя-нездатність зрілого організму давати потомство. Виділяють кілька різновидів патології, які відрізняються клінічною картиною і тяжкістю перебігу: первинне-вид патології, коли жінка жодного разу не вагітніла, основні причини-вроджені аномалії розвитку статевих органів, генетичні та хромосомні дефекти; вторинне-виникає коли жінка вже була вагітною, але повторно зачати дитину не виходить, основні причини, які призводять до цієї хвороби – перенесені соматичні захворювання, психіатрична патологія, вплив факторів зовнішнього середовища.

Фактори безпліддя. Трубний фактор-виникає при відсутності або порушенні прохідності маткових труб. Через це сперматозоїд не досягає яйцеклітини, тому зачаття не відбувається. Для діагностики даного виду безпліддя може бути використана гістеросальпінгографія (рентгенологічний метод перевірки прохідності маткових труб), ехосальпінгографія (ультразвуковий метод перевірки прохідності маткових труб) і лапароскопія.

Чоловічий фактор-основними причинами чоловічого безпліддя є: нервово-психічний фактор, вроджені аномалії, генетичні причини, інфекції, інтоксикації, вплив факторів зовнішнього середовища, таких як радіація, випромінювання, вплив високих або низьких температур, прийом медикаментів, алкоголю, наркотиків. Первинним дослідженням для виявлення даного чинника є спермограма.

Жіночий фактор – психогенний, матковий, гормональний, ендометріоз, полікістоз, вік.

Одночасний фактор-коли у пари присутні порушення репродуктивної системи у обох партнерів.

Симптоми безпліддя:порушення менструального циклу, гірсутизм, різка зміна ваги жінки, дерматологічні проблеми.