

Наследственные эндокринопатии

В. Н. Горбунова

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет*

Наследственные болезни
эндокринной системы
обусловлены мутациями в генах
гормонов,
их *рецепторов,* а также
ферментов биосинтеза и
метаболизма

Так, различные синдромы *гиперальдостеронизма* и *гипоальдостеронизма* связаны с избыточной продукцией или дефицитом *альдостерона*

Наследственная недостаточность *гормона роста* ассоциирована с различными вариантами *карликовости*, или нанизма.

Нарушения *тиреоидного обмена* являются причиной врожденного *гипотиреоза*.

Генетические нарушения гормональной регуляции запаса энергии в жировой ткани ассоциированы с развитием *наследственных форм ожирения*

Аутоиммунное поражение

островкового аппарата

поджелудочной железы, а также

инсулинорезистентность

инсулинозависимых тканей приводят

к нарушениям всех видов обмена

веществ, и, прежде всего,

метаболизма углеводов,

обуславливая развитие *сахарного*

диабета

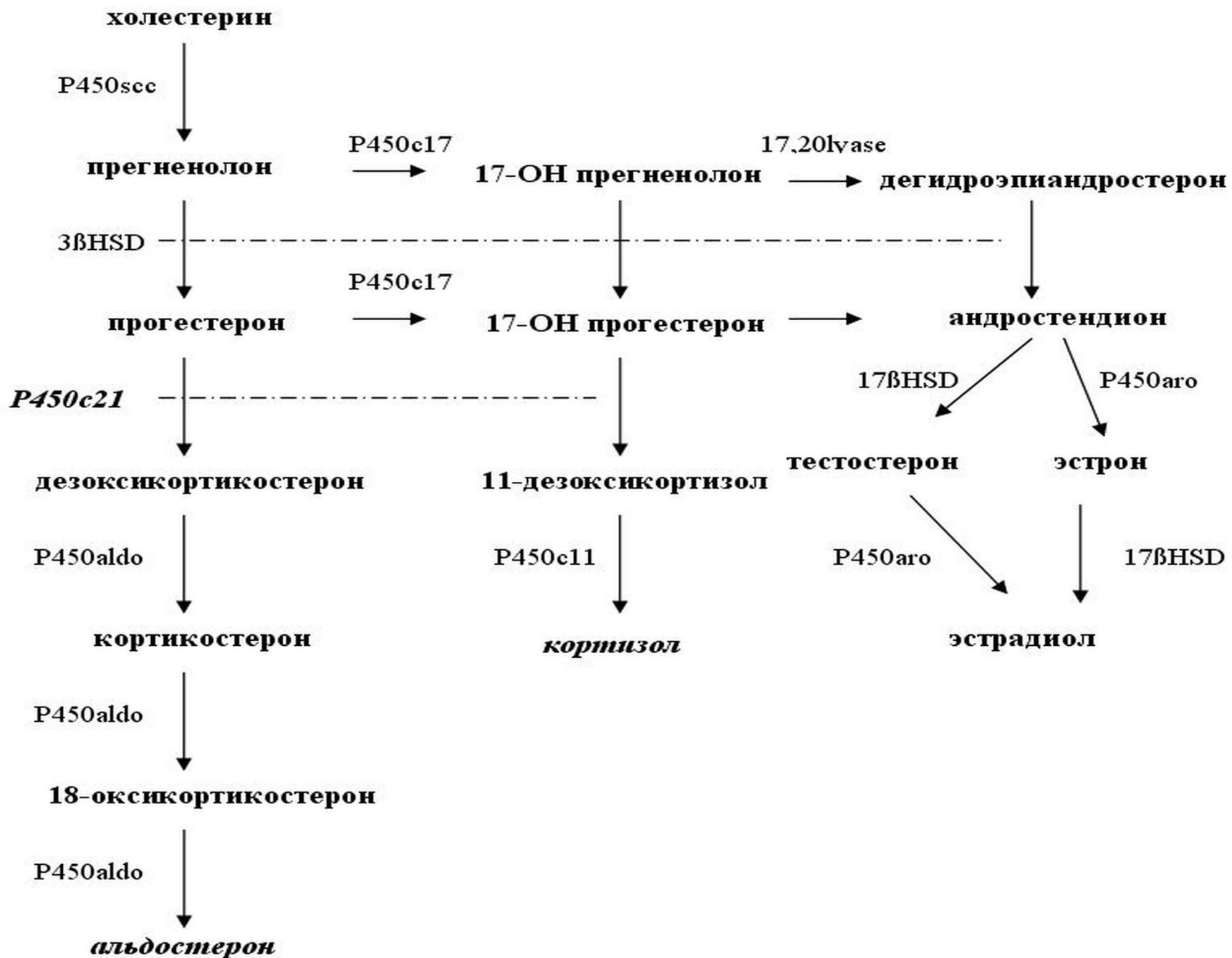
В этиологии большинства случаев сахарного диабета участвуют как средовые, так и генетические факторы, хотя существуют и моногенные формы этого заболевания (*MODY-диабет*)

***Наследственный
альдостеронизм***

Нарушения водно-солевого обмена являются ведущими клиническими проявлениями различных наследственных типов альдостеронизма.

Аутосомно-рецессивный
врожденный
гипоальдостеронизм,
обусловлен мутациями в гене
CYP11B2

Этот ген кодирует полипептид
2 субсемейства 11b
МИТОХОНДРИАЛЬНОГО
ЦИТОХРОМА P-450, или
альдостеронсинтазу —
фермент, катализирующий
конечный шаг превращения
кортикостерона в альдостерон



Как многие другие адреналовые
цитохромы P-450,

альдостеронсинтетаза

обладает множественной
ферментативной активностью.

В клубочковой зоне надпочечников
фермент последовательно выполняет
функции *кортикостеронметилоксидазы*

I типа (КМОI), а затем - II типа (КМОII),

то есть производит соответственно

11-бета-гидроксилирование и

18-гидроксилирование

Мутации, затрагивающие разные активности фермента, приводят к двум аллельным вариантам заболевания с недостаточностью *KMOI* или *KMOII* соответственно. Оба варианта характеризуются выраженной потерей натрия и нарушением водно-солевого обмена

При биохимическом исследовании выявляются гипонатриемия, гиперкалиемия и ацидоз.

При этих заболеваниях, вызывающих изолированную недостаточность минералокортикоидов, биосинтез глюкокортикоидов не страдает

Недостаточность КМОI и КМОII

ведет к накоплению прямых и
отдаленных субстратов
блокированных реакций:
дезоксикортикостерона,
кортикостерона и
18-гидроксикортикостерона
(в последнем случае только при
недостаточности КМОII)

При первом варианте с недостаточностью КМОI болезнь проявляется в неонатальном периоде в виде частого срыгивания, рвоты, дегидратации, жажды, отказа от пищи, летаргии, судорог. Подобные кризы в первые недели жизни могут приводить к остановке сердца и гибели больного. Характерны задержка раннего физического развития и отставание в росте. В дальнейшем водно-солевой баланс постепенно нормализуется

При втором варианте заболевания адреналовые кризы с выраженной потерей натрия и воды и увеличением концентрации калия в крови проявляются уже в неонатальном периоде.

Смерть может наступить в течение первого года жизни.

У выживших детей отмечается задержка роста и ослабление тяжести кризов.

При своевременной диагностике и заместительной гормонотерапии прогноз для жизни при обоих вариантах заболевания благоприятный

Наследственный *гиперальдостеронизм*
является гетерогенной группой
заболеваний.

Аутосомно-доминантный семейный
гиперальдостеронизм I типа, или
глюкокортикоид-подавляемый
гиперальдостеронизм

обусловлен микроструктурными
перестройками в области локализации
генов

CYP11B1 и *CYP11B2*

Чаще этот тип
гиперальдостеронизма
рассматривается к одна из
моногенных формам
артериальной гипертензии -
*дексаметазон-
чувствительная гипертония*

Аутосомно-доминантный *тип III*
заболевания обусловлен
мутациями в гене *KCNJ5*,
кодирующем субъединицу 5 G-
чувствительного *калиевого*
канала семейства J. Мутации
увеличивают проводимость
натрия и приводят к тяжелому
альдостеронизму с массивной
билатеральной гиперплазией
надпочечников

Нарушения в работе других ионных каналов также могут приводить к различным формам альдостеронизма. Так, *первичный альдостеронизм с неврологическими аномалиями*, включающими генерализованные тонико-клонические судороги, обусловлен мутациями в гене альфа1-субъединицы потенциал-зависимого *кальциевого канала L-типа — CACNA1D*

Сопутствующими
проявлениями заболевания
являются артериальная
гипертензия, легочная
гипертензия и
врожденные пороки сердца

Синдром Барттера является

необычной формой

вторичного гиперальдостеронизма,

при котором гипертрофия и

гиперплазия юкстагломерулярных

клеток почечных нефронов

сочетается с нормальным

артериальным давлением,

гипокалиемическим алкалозом при

отсутствии эдемы и резистентностью

к сосудосуживающему действию

ангиотензина II

Болезнь развивается вследствие нарушения реабсорбции хлорида натрия в восходящем колене петли Генле, где в норме реабсорбируется до 30% фильтрующейся соли

Ведущими клиническими проявлениями заболевания являются задержка роста, гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы, гипокалиемия, увеличение продукции почечных простагландинов, гиперкальциурия и гипомагниемия

Наследственные формы синдрома Барттера – это гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний, вызванных нарушением работы почечных ионных каналов.

Антенатальный тип 1 заболевания обусловлен мутациями в гене *буметанид-чувствительного Na-K-2Cl котранспортера – SLC12A1*

Антенатальный тип 2 синдрома Барттера связан с мутациями в гене *АТФ-чувствительного калиевого канала – KCNJ1*.

Тип 3 синдрома Барттера вызван мутациями в гене *почечного хлорного канала B – CLCNKB*.

Младенческий тип 4A обусловлен мутациями в гене *барттина - BSND*, выполняющего роль транспортера *почечных хлорных каналов A и B*

Причиной развития
младенческого дигенного типа
4В синдрома Барттера,
сочетающегося с нейросенсорной
тугоухостью, является
одновременное присутствие
мутаций в двух соседних генах
CLCNKA и *CLCNKB*, продуктами
которых являются *почечные*
хлорные каналы А и В
соответственно

Псевдогипоальдостеронизм I типа

обусловлен снижением

чувствительности канальцевого

эпителия к альдостерону и

нарушением реабсорбции натрия,

приводящим к солевому истощению

вследствие полиурии и дегидратации.

В анализах крови обнаруживаются

высокая концентрация альдостерона,

гипонатриемия, повышенная

активность ренина плазмы

Типичными для этой патологии являются инфекционные поражения дыхательных путей.

Компенсация водно-солевого обмена, введение натрия и контроль гиперкалиемии оказывают положительный лечебный эффект у детей более старшего возраста

Наследственные формы
заболевания генетически
гетерогенны.

Аутосомно-доминантная форма
псевдогипоальдостеронизма
типа *IA* с относительно мягким
течением обусловлена мутациями
в гене *минералокортикоидного
рецептора — MCR*

Причиной развития
аутосомно-рецессивного
псевдогипоальдостеронизма
типа *IV* являются нарушения
работы эпителиальных
натриевых каналов,
обусловленные мутациями в
генах
SCNN1A, SCNN1B и *SCNN1G*

Псевдогипоальдостеронизм II типа,
известный как *синдром Гордона,*
клинически характеризуется
гиперкалиемией, гиперхлоремией,
метаболическим ацидозом, а также
психическими расстройствами, которые
могут быть компенсированы при приеме
тиазидовых диуретиков.

У детей старшего возраста, подростков и
взрослых больных часто выявляется
артериальная гипертензия при низком
уровне ренина плазмы

Наследственные формы
заболевания также генетически
гетерогенны.

Два аутосомно-доминантных типа
заболевания обусловлены мутациями
в генах *WNK4* и *WNK1*, продуктами
которых являются две гомологичные
серинтреонинкиназы, участвующие в
регуляции *тиазид-чувствительного*
Na-Cl-котранспортера

Другим регулятором этого
котранспортера является
транскрипционный фактор
kelch3, кодируемый геном
KLHL3.

Мутации в этом гене найдены
у больных с аутосомно-
рецессивным типом
псевдогипоальдостеронизма

IID

Еще один аутосомно-доминантный тип заболевания обусловлен мутациями в гене *куллина 3* – *CUL3*.

Куллины участвуют в контроле митотического деления и способны образовывать комплексы с продуктами К/Ц/Г-белков

Таким образом, все
генетические формы
псевдогипоальдостеронизма

II типа

связаны с нарушением работы

тиазид-чувствительного

Na-Cl—контранспортера

Гипофизарный нанизм

Рост скелета и мягких тканей организма индуцируется *гормоном роста (соматотропином)*, который синтезируется соматотропными клетками передней доли гипофиза.

Центральную роль в секреции гормона роста играет

рилизинг-гормон, который действует путем связывания со специфическим *рецептором*

После высвобождения из гипотоламуса биологически активный гормон роста связывается со своим трансмембранным рецептором, который димеризуется и активирует сигнальную цепь, ведущую к синтезу и секреции инсулиноподобного фактора роста 1, или *соматомедина*

инсулинового семейства
полипептидных факторов роста и
выполняют роль аутокринных
регуляторов клеточной
пролиферации.

Комплекс соматомедина с
рецептором активирует в клетках-
мишенях пути сигнальной
трансдукции, необходимые для
формирования митогенных и
анаболических ответов, ведущих к

Существует два гена гормона
роста: *нормальный* — *GH1*, или
GHN, и *вариантный* — *GH2*, или
GHV,

а также 3 гена

плацентарного лактогена (CSH).

Все они образуют единый кластер

из 5 соседних генов,

расположенных в области

17q22-q24 —

(5'-*GH1-CSHL1-CSH1-GH2-CSH2*-3')

В настоящее время в этом кластере генов мутации, ассоциированные с наследственными заболеваниями, найдены только в гене *гормона роста — GH1*.

Они идентифицированы у больных с четырьмя аллельными вариантами карликовости: *семейной изолированной недостаточности гормона роста IA, IB и II* типов, а также *синдромом Коеварского*

Тип заболевания IA является наиболее тяжелой аутосомно-рецессивной формой карликовости, при которой гормон роста полностью отсутствует.

Причиной развития этого варианта заболевания являются *нонсенс-мутации* или *делеции со сдвигом рамки считывания*

В большинстве случаев задержка роста диагностируется уже в первом полугодии жизни. Часто у больных детей развивается ожирение, характерен высокий голос. Дети выглядят моложе своих сверстников. Наблюдается отставание костного возраста.

У взрослых больных при осмотре выявляются элементы преждевременного старения в виде тонкой морщинистой кожи

Экзогенный гормон роста при
данном типе заболевания
неэффективен.

Более того, у больных в ответ
на введение гормона роста
вырабатываются антитела, что
свидетельствует об его
отсутствии в эмбриональном
периоде

При варианте недостаточности *IB* содержание гормона роста в крови снижено, но все же определяется.

Карликовость менее выражена. Такие больные хорошо отвечают на терапию экзогенным гормоном роста.

Чаще всего у больных обнаруживаются *сплайсинговые* мутации в гене *GH1*

При некоторых формах карликовости, сходных по своим клиническим проявлениям с вариантом IV, у больных найдены мутации в гене *рецептора специфического рилизинг-гормона — GHRHR*

Тип II семейной
изолированной
недостаточности гормона
роста наследуется по
доминантному типу и
протекает также как тип IV.

Причиной развития этой
формы заболевания являются
сплайсинговые или миссенс-
мутации в гене *GH1*

При аутосомно-доминантном *синдроме Коварского* уровень иммунореактивных форм гормона роста сохраняется в пределах нормы или даже выше, однако его биологическая *активность* резко *снижена*, и одновременно наблюдаются аномально низкие уровни *соматомедина*.

Причиной развития синдрома Коварского являются специфические *миссенс-мутации* в гене *GH1*

При этом больные хорошо отвечают на терапию препаратами соматотропного гормона. Оказалось, что мутантный гормон роста, хотя и способен связываться с рецептором, но это не приводит к его димеризации, а значит и к активации синтеза соматомедина

Мутации в гене

рецептора гормона роста – GHR –

также приводят к карликовости,
известной как *синдром Ларона*, или
*нечувствительность рецептора
гормона роста.*

При этом содержание соматотропина
и его активность сохраняются в
пределах нормы, но снижено
содержание *соматомедина*

При синдроме Ларона наблюдается выраженная задержка роста, которая может быть очевидна уже при рождении.

Кроме того, к проявлениям заболевания относятся ожирение, голубые склеры, лицевой дизморфизм, задержка прорезывания зубов, позднее закрытие родничка, высокий голос, а также гипокалиемия

Болезнь наследуется по
аутосомно-рецессивному типу
и чаще всего обусловлена
мутациями с
преждевременной
терминацией трансляции.
Среди них *нонсенс-мутация*
R43X является мажорной

Инактивирующие мутации в генах *инсулиноподобного фактора роста 1* (*IGF1*) и его *рецептора* (*IGF1R*) приводят к двум тяжелым формам аутосомно-рецессивной *карликовости*, которая в первом случае сочетается с тугоухостью и умственной отсталостью.

Некоторые мутации в гене *IGF1R* могут оказывать ингибирующее действие на рост даже в гетерозиготном состоянии

У таких больных наблюдается нормальный уровень гормона роста и его рецептора в сочетании с высоким уровнем соматомедина и снижением количества или чувствительности *рецептора соматомедина*

Пангипопитуитарная карликовость,
или низкий рост в сочетании с
дефицитом гормона роста,
гонадотропинов,
адренокортикотропного и
тиреотропного гормонов,
встречается довольно часто и в
большинстве случаев объясняется не
наследственными причинами,
например, *краниофарингеомой*

Наряду с этим, описаны
моногенные формы
пангипопитуитаризма,
обусловленные, в частности,
нарушением регуляции *синтеза*
и секреции гормонов роста.

В дифференцировке
соматотропных клеток
участвуют гены
транскрипционных факторов
POU1F1, PROP1, LHX3,
LHX4, NESX1, OTX2 и др.

Мутации в этих генах приводят
к *комбинированной*
недостаточности
гипофизарных гормонов
(КНГГ), при которой у больных
наблюдается снижение
продукции гормона роста и
одного или нескольких других
гормонов гипофиза

Так, полное отсутствие
гормона роста и *пролактина*
в сочетании с частичной
недостаточностью
тиреотропного гормона
может быть обусловлено
присутствием
инактивирующих мутаций в
гене *POU1F1*

У больных с раннего детского
возраста наблюдается грубая
задержка роста,
у некоторых развивается тяжелая
умственная отсталость.

При магнитно-резонансной
томографии может быть обнаружена
гипоплазия гипофиза.

В лечении больных используется
комбинированная терапия
препаратами соматотропного гормона

Другой аутозомно-рецессивный
тип *пангипопитуитарной карликовости*, сочетающийся с гипогонадизмом, является результатом мутаций в гене *PROP1*.

У таких больных, наряду с отсутствием *гормона роста*, наблюдается недостаточность *гонадотропинов*, *тиреотропного* и *адренокортикотропного*

Причем подобная гормональная недостаточность у разных больных может появляться в разном возрасте. При тяжелой гипоплазии гипофиза и атрофии надпочечников больные погибают в периоде новорожденности.

У некоторых больных могут развиваться гипогликемические судороги, которые в неонатальном периоде также нередко приводят к летальному исходу.

Однако в большинстве случаев
болезнь проявляется
карликовостью, сходной с
синдромом Ларона, в сочетании с
выраженной задержкой
репродуктивного развития.

При этом комплексная
гормональная заместительная
терапия дает положительные
результаты

Мутации в гене *LHX3* приводят к дефициту *гормона роста* и *гонадотропина*.

Клинически болезнь проявляется в форме гипофизарного инфантилизма, сочетающегося с ригидностью шейного отдела позвоночника и варьирующей по степени тяжести нейросенсорной тугоухостью

Остальные типы пангипопитуитарной карликовости наследуются по аутосомно-доминантному типу. Мутации в гене *LHX4* приводят к недостаточности *соматотропина* в сочетании со снижением продукции *тиреоид-стимулирующего* и *адренокортикотропного гормонов*. При этом у больных, наряду с задержкой роста, выявляются пороки развития гипофиза и мозжечка, малые размеры турецкого седла

Недостаточность гормонов гипофиза в сочетании с пороками развития ЦНС характерна для одного из наиболее распространенных типов пангипопитуитарной карликовости, обусловленной мутациями в гене *HESX1*. При аутосомно-доминантном типе заболевания, обусловленном мутациями в гене *OTX2*, гипофизарная дисфункция может сочетаться с микрофтальмией или дистрофией сетчатки

***Наследственные болезни
тиреоидного обмена***

Одной из причин снижения функции щитовидной железы является *врожденный гипотиреоз*. Болезнь может развиваться еще во внутриутробном периоде из-за недостаточности тиреотропных гормонов и, прежде всего, вследствие дефицита циркулирующего *тироксина*

При этом нарушается обмен мукополисахаридов и в тканях накапливается большое количество креатинина и муцинозного вещества, приводящих к слизистому отеку – микседеме.

Следствием этих процессов является отставание нервно-психического и физического развития ребенка

Однако при раннем назначении
больным гормонов щитовидной
железы, в частности L-тироксина,
можно предотвратить развитие
инвалидизирующей симптоматики и
значительно улучшить состояние
больного.

Это обуславливает необходимость
ранней диагностики заболевания
путем биохимического неонатального
скрининга

Тяжелая форма врожденного гипотиреоза выявляется сразу после рождения ребенка из-за присутствия микседемы в сочетании с брадикардией, пупочной грыжей, повышенной сухостью и ломкостью волос, вялостью и сонливостью

Для больных характерны большая масса тела, увеличение языка, сухость, шелушение и бледность кожных покровов, холодных на ощупь. Голос низкий, «каркающий». При отсутствии лечения отставание психического и физического развития неуклонно прогрессируют, в последующем формируется олигофрения



Наиболее яркая картина врожденного гипотиреоза проявляется к 4-6 месяцам жизни, особенно при естественном вскармливании.

Дети начинают резко отставать в росте, весе, психическом развитии, вяло реагируют на различные раздражители, перестают узнавать родителей

В 85% случаев причиной наследственного врожденного гипотиреоза является агенезия, гипоплазия или чаще эктопическая локализация щитовидной железы.

В последнем случае тиреоидная ткань может располагаться в основании языка.

В некоторых случаях болезнь протекает бессимптомно — так называемый компенсированный гипотиреоз

Аутосомно-доминантные типы врожденного незобного гипотиреоза генетически гетерогенны.

Высокий уровень тиреотропного гормона и снижение содержания тиреоидных гормонов наблюдается у больных с мутациями в генах *рецепторов тиреотропного гормона – TSHR* и *THRA*, а также *бета-субъединицы тиреоид-стимулирующего гормона – TSHB*

Мальформации щитовидной железы
характерны для типов заболевания,
обусловленных мутациями в генах
транскрипционных факторов –
PAX8 и *CSX*.

Pax8, участвует в дифференцировке
тироксин-продуцирующих
фолликулярных клеток щитовидной
железы

Продуктом гена *CSX* является
кардиоспецифический
транскрипционный фактор NKX2-5.

Наследственные нарушения в его работе чаще всего обнаруживаются у больных с врожденными пороками сердца.

Однако некоторые специфические мутации в гене *CSX* приводят к дисгенезии щитовидной железы, что и объясняет патогенез данного типа врожденного гипотиреоза

Другие наследственные болезни тиреоидного обмена могут быть обусловлены нарушением органификации, транспорта или рециркуляции *йода*, а также генерализованной тканевой *резистентностью к тиреоидным гормонам* или нарушением их внутриклеточного *транспорта и метаболизма*

***Наследственные формы
ожирения***

При ожирении наблюдается патологическое увеличение массы тела за счет жировой ткани.

Этому способствует положительный энергетический баланс в сочетании с избытком поступающих углеводов, которые накапливаются в организме в виде триглицеридов в жировой ткани

Важная роль в поддержании энергетического равновесия принадлежит гормонам.

Ожирение может развиваться при уменьшении затрат энергии, повышении эффективности усвоения питательных веществ, недостаточной возможности мобилизовать недостающую энергию из жировых энергетических депо.

В контроле каждого из этих уровней участвуют как генетические, так и средовые факторы

Поэтому ожирение может быть
результатом как
наследственных нарушений
энергетического метаболизма,
так и неправильного образа
жизни, касающегося, в первую
очередь, характера питания

Предполагается, что изменчивость массы жира у человека на 30-50% обусловлена генетическими факторами.

В большинстве случаев у больных наблюдается повышенная наследственная предрасположенность к развитию ожирения, которая формируется за счет присутствия *функциональных полиморфных аллелей* во многих генах

Гены-кандидаты,
ассоциированные с ожирением,
во многих случаях участвуют в
контроле сигнального пути,
ответственного за регуляцию
количества энергии, запасаемой в
виде жира в организме.

Начинается этот путь с гормона
лептина, вырабатываемого
адипоцитами

Действие лептина
противоположно действию
«гормона голода» - *грелина*.

Количество лептина
пропорционально объему
жировой ткани.

Из жировой ткани лептин
попадает в кровь и достигает
специфических рецепторов в
гипоталамусе

При этом активизируется метаболическая цепь, которая заканчивается выработкой *меланокортина*, снижающего потребление человеком пищи.

Генетические нарушения любого из участников этой цепи ведут к развитию синдрома ожирения

Мутации в гене *лептина* (*LEP*) и его *рецептора* (*LEPR*) приводят к редким аутосомно-рецессивным формам ожирения.

Примерно у **1%** больных с наследственными формами ожирения обнаруживается специфическая мутация **Arg236Gly** в гене *проопиомеланокортина* (*POMC3*)

Этот прогормон является предшественником, по крайней мере, шести гормонов, включая АКТГ, липотропин, мелано-стимулирующие гормоны (альфа- и бета-меланотропин, а также меланокортин), эндорфин

У больных, наряду с ожирением, которое наблюдается уже в течение первых месяцев жизни, как правило, выявляется недостаточность АКТГ в сочетании с рыжим цветом ВОЛОС

К сходной форме ожирения
приводят рецессивные
мутации в гене
прогормоновой конвертазы 1,
участвующей в процессинге
АКТГ и меланокортина (*PCSK1*)

В этом случае у больных развивается гиперпроинсулинемия, так как эта конвертаза участвует в биогенезе инсулина, переводя проинсулин в активный инсулин в клетках поджелудочной железы.

Сопутствующими проявлениями аутосомно-рецессивных форм ожирения могут быть гипогонадотропный гипогонадизм, гипоадренализм и низкий рост

Однако наиболее частым является аутосомно-доминантный тип ожирения, обусловленный мутациями в гене *рецептора 4 меланокортина* – *MC4R*.

Он составляет около **6%** всех случаев наследственного ожирения.

В многочисленных исследованиях подтверждена ассоциация *индекса массы тела* с генетическими маркерами, сцепленными с геном *MC4R*

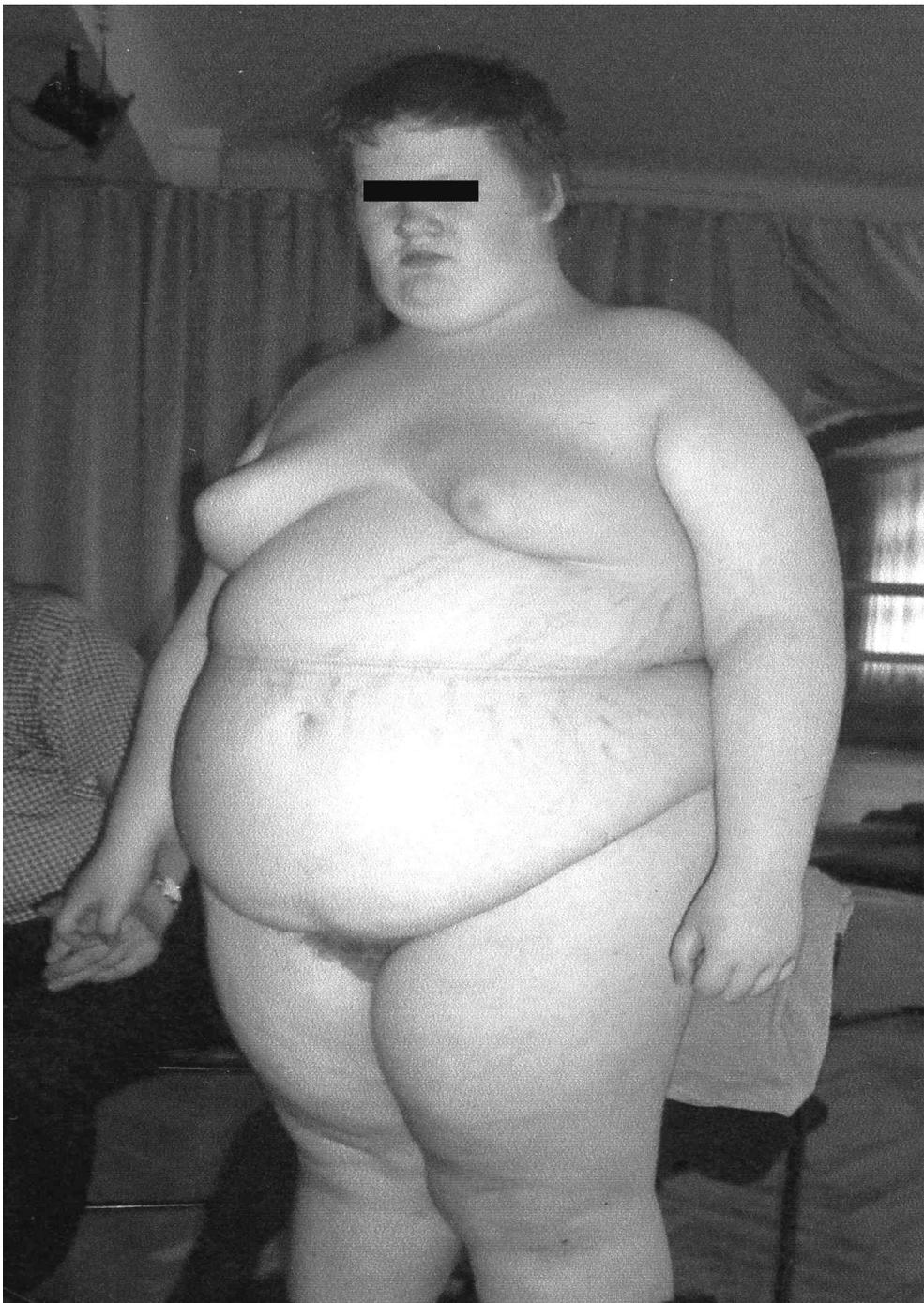
Избыточная масса тела является одним из ведущих клинических проявлений многих наследственных синдромов – *Прадера-Вилли, Альстрема, Барде-Бидля и Лоренса-Муна, Козна* и др.

Синдром Прадера-Вилли относится к болезням *геномного импринтинга* – у больных инактивированы локализованные в области 15q11-13 гены *отцовского* происхождения. При рождении дети малоподвижны, имеют выраженную мышечную гипотонию, у них снижены сухожильные рефлексy, а также сосательный и глотательный, что затрудняет кормление

После 6-месячного возраста
развивается полифагия,
ожирение.

В пубертатном периоде
отмечается проявление
гипогонадотропного
гипогонадизма, снижение
когнитивных функций и мягкая
олигофрения различной степени
выраженности.

Больные доброжелательны и
безинициативны



При *синдроме Барде-Бидля*,
ожирение может сочетаться с
деградацией сетчатки глаз,
поликистозом почек, гипогонадизмом,
полидактилией и задержкой
умственного развития.

У больных наблюдается склонность к
развитию диабета, фиброза печени,
атаксии, расстройства речи,
асимметрии висцеральных органов,
патологии зубов, аносмии, потери
слуха

Синдром Барде-Бидля–

это гетерогенная группа аутосомно-рецессивных заболеваний.

В настоящее время описаны **19** генетических типов этого синдрома, и все они относятся к *цилиопатиям*. В большинстве случаев у больных дефектными являются структурные белки комплекса, необходимого для осуществления *цилиогенеза* (BBS-белки)

Для многих генетических типов синдрома Барде-Бидля характерно «трехаллельное наследование» – присутствие гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации в одном из **6** ассоциированных с заболеванием BBS-локусов, в сочетании с гетерозиготной мутацией в любом другом из этих локусов

При *синдроме Альстрема* ожирение с гиперинсулинемией сочетается с пигментной дегенерацией сетчатки, прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью, дилатационной кардиомиопатией, сахарным диабетом и нефропатией. Причиной этого аутосомно-рецессивного заболевания являются мутации в гене *ALMS1*, продукт которого также участвует в *цилиогенезе*

У больных с аутосомно-рецессивным синдромом Коэна при рождении наблюдается низкая масса тела, мышечная гипотония.

В дальнейшем развивается умеренное ожирение в сочетании с задержкой психомоторного развития, эпилепсией, атаксией и множественными проявлениями скелетной дисплазии

Отмечаются характерные
лицевые особенности –
антимонголоидный разрез глаз,
высокая спинка носа, постоянно
открытый рот косоглазие. Болезнь
обусловлена мутациями в гене
VPS13B, продукт которого
участвует в
везикулоопосредуемом
внутриклеточном транспорте
белков

Сахарный диабет 1 и 2 типов

Сахарный диабет — это частое хроническое заболевание, которым страдает до **12%** населения в странах Европы, Северной Америки и Африки. Согласно существующей классификации различают: сахарный диабет 1 типа, или ***инсулинзависимый*** (ИЗСД) и сахарный диабет 2 типа, ***инсулиннезависимый*** (ИНСД)

При ИЗСД развивается абсолютная недостаточность инсулина, а особенностью патогенеза ИНСД является относительная недостаточность инсулина или инсулинорезистентность инсулинозависимых тканей.

При сахарном диабете нарушаются все виды обмена веществ, но главным проявлением болезни является *гипергликемия*

ИЗСД отличается разнообразием этиологии и патогенеза, при этом в основе развития сахарного диабета 1 типа лежит аутоиммунное поражение бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, что приводит к дефициту синтеза проинсулина и гипергликемии

Характерными проявлениями заболевания являются жажда, полиурия, потеря массы тела, нарастающая общая слабость. Нередко ИЗСД манифестирует внезапно развитием кетоацидоза и диабетической комы.

Типичным является наличие осложнений со стороны многих органов, прежде всего, сосудов и почек (диабетические ангиопатии, диабетическая нефропатия)

Конкордантность среди монозиготных близнецов варьирует от 30% до 50%.

Риск развития заболевания у брата или сестры больного составляет 6%.

Таким образом, в этиологии заболевания участвуют как средовые, так и генетические факторы

Значительная часть наследственной предрасположенности к ИЗСД формируется за счет присутствия специфических полиморфных аллелей в *HLA-локусе*.

Чувствительность к ИЗСД определяется, главным образом, комбинацией аллелей *HLA-DR* и *HLA-DQ* локусов гистосовместимости класса II

Наиболее значимыми
предрасполагающими аллелями
являются *DR3*, *DR4* и *DQ-beta* .
При наличии соответствующих
гаплотипов риск для сибсов
пробанда возрастает до **20%**.
Некоторые аллели *HLA*-комплекса
(*DR2*, *DR5*) оказывают
протективный эффект в
отношении развития диабета

Другими значимыми
генетическими факторами
риска ИЗСД являются
полиморфные аллели генов

*PTPN2, C12ORF30, ERBB3,
KIAA0350*

Сахарный диабет 2 типа
обычно развивается в
возрасте 40-60 лет. Вместе с
тем, известны случаи развития
ИНСД у лиц в возрасте до 35
лет с сохранной функцией
поджелудочной железы, так
называемый «диабет
взрослого типа у молодых»,
или *MODY-диабет*

Сопутствующими этиотропными факторами ИНСД являются ожирение и полифагия, обуславливающими повышенную потребность в инсулине и, как следствие, вызывающими гипертрофию островков поджелудочной железы с последующим их истощением

Это приводит к инсулиновой
недостаточности, нарушению
толерантности к глюкозе и
развитию
инсулинорезистентности тканей.
Часто нарушение толерантности к
глюкозе или ИНСД, наряду с
ожирением, АГ,
дислиппротеинемией и ИБС,
являются компонентами
метаболического синдрома

В этиологии ИНСД генетические факторы могут определять секреторную недостаточность бета-клеток или резистентность рецепторов инсулина. Это гетерогенная патология, в которую, наряду с многофакторными, входят и моногенные формы.

В 2-3% случаев диабет наследуется по материнскому типу, причем иногда он сопровождается серьезными нарушениями слуха

Показано, что в основе патогенеза подобных состояний лежат мутации в *мтДНК*.

В некоторых семьях с материнским наследованием ИНСД и тугоухости, развивающейся в третьей или четвертой декаде жизни, идентифицирована протяженная *делеция* размером в **10,4 кб**, затрагивающая более **60%** всего митохондриального генома

В других семьях причиной наследуемого по материнской линии синдромального ИНСД являются *точковые* мутации в мтДНК.

Во всех этих случаях диабет связан с дефектами митохондриального окислительного фосфорилирования

MODY-диабет

наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Он составляет **2-5%** всех случаев ИНСД.

Эта генетически гетерогенная патология связана с наследственными дефектами *секреции инсулина*

В настоящее время
идентифицировано **11**
генетических типов
MODY-диабета.

Из них наиболее **частым**
является **MODY2**,
обусловленный присутствием
гетерозиготных мутаций в гене
ГЛЮКОКИНАЗЫ – GSK

Этот тип заболевания часто обнаруживается у детей с мягкой гипергликемией, а также у женщин с диабетом беременных и семейной историей диабета.

Болезнь часто протекает бессимптомно и корректируется диетой.

Инсулиновая терапия необходима только в 2% случаев

Часто MODY-диабет может быть связан с нарушением транскрипционного контроля, обусловленного мутациями в генах *гепатоцитарных ядерных факторов* (*HNF4A*; *HNF1A* и *HNF1B*); *панкреатического трансактиватора* (*PDX1*); *транскрипционных факторов*, участвующих в нейрогенной дифференцировке (*NEUROD1*) и других (*KIF11* и *PAX4*)

При других генетических типах заболевания мутации найдены в генах *панкреатического липолитического фермента (CEL);*
инсулина (INS);
нерцепторной тирозинкиназы В-клеток (VLK)

Мутации в гене *инсулинового рецептора* (*INSR*) приводят к целой серии аллельных заболеваний, клинические проявления которых весьма разнообразны.

Среди них *ИНСД с черным акантозом*, некоторые доброкачественные варианты синдрома *инсулинорезистентности А*, *лепречаунизм* и *синдром Рабсона-Менденхолла*

У больных могут наблюдаться
как нарушение толерантности
к глюкозе, так и типичная
симптоматика ИНСД.

В ряде случаев развивается
сахарный диабет с быстрым
летальным исходом

Лепречаунизм может проявляться задержкой внутриутробного развития, низким ростом и маленьким весом при рождении, отсутствием подкожной жировой клетчатки и лицевым дизморфизмом.

Больные дети погибают в первый год жизни от сопутствующих рекуррентных инфекций

Синдром Рабсона-Менденхолла

отличается более мягким течением и большей продолжительностью жизни.

При *инсулинорезистентности типа*

А больные доживают до взрослого возраста.

При этом у них наблюдаются выраженная гипергликемия,

гиперинсулинемия, черный акантоз и

у женщин — гиперандрогенизм,

который с возрастом может

регрессировать

Такое разное проявление мутаций в одном и том же гене *INSR* зависит от характера повреждения инсулинового рецептора.

Оказалось, что при **тяжелых** вариантах у больных чаще всего присутствуют **нонсенс-мутации**. При этом рецептор на мембране либо полностью отсутствует, либо его количество снижено не менее, чем на **80%**

При мягких формах инсулинорезистентности чаще всего находят *миссенс*-мутации, причем в некоторых случаях они присутствуют у больных в гетерозиготном состоянии.

Как правило, количество рецепторов сохраняется в пределах нормы, но может быть снижен их аффинитет по отношению к инсулину

Генетические причины развития многофакторного ИНСД очень разнообразны.

В 25% случаев обнаруживается ассоциация заболевания с аллелями гена *PPARG*, кодирующего

гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом

Продукт этого гена участвует в формировании жировой ткани и перекисном окислении липидов. Мутации в гене *PPARG* приводят к тяжелым формам

ожирения и семейной липодистрофии 3 типа

больных присутствуют полиморфные аллели в генах транскрипционного фактора (*PAX4*), адипонектина (*ADIPOQ*), рецептора сульфонилмочевины, имеющего высокое сродство к бета-клеткам (*ABCC8*), трансмембранного белка, дефектного при *синдроме Вольфрама*, основными клиническими проявлениями которого является диабет в сочетании с

диабета 2 типа с полиморфными аллелями генов *калиевых каналов* (*KCNQ1* и *KCNJ15*), транскрипционного фактора

AP2-бета (*TFAP2B*), *интерлейкина-6* (*IL6*), *субстрата 2 инсулинового рецептора* - глобулина,

связывающего половой гормон (*SHBG*) и др.

Число полиморфных аллелей, ассоциированных с риском развития

***Благодарю
за внимание***