

ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ, РИСК ЗА УНАСЛЕДЯВАНЕ И ПРЕНАТАЛНА ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Людмила Ангелова

Катедра по педиатрия и медицинска генетика, Медицински университет-Варна

GENETIC FACTORS, INHERITANCE RISK AND PRENATAL PROTECTION IN DIABETES MELLITUS

Lyudmila Angelova

Department of Pediatrics and Medical Genetics, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Разгледани са генетичните фактори за развитие на инсулин-зависимия захарен диабет (ИЗД), не-инсулин зависимия захарен диабет (НИЗД) и не-инсулин зависимия захарен диабет в ранна зряла възраст (MODY) в съответствие с класификацията на хипергликемията при деца и възрастни. Оригинални проучвания за връзката между HLA-системата от главния тъканно-съвместим комплекс (МНС) при ИЗД показват протективен и податлив ген от HLA-DQB1 локус. Извън прилежащите към клас II МНС са описани още 20 гени, които предразполагат към развитието на болестта. Широк геномен скан и анализ на данните показват, че алелът за транскрипционния фактор TCF7L2 е значимо асоцииран с НИЗД. Друг предразполагащ вариант - мутация в PPAR γ , която е член на семейството на ядрените хормонални рецептори, играе важна роля в регулацията на адипоцитната функция и диференциация. Анализирани са участието на антигените, въввлечени в клетъчната аутоимунна реакция, генетичните рискове за поява (повторение) на засегнати членове в семейството, гестационния диабет и протективният подход по отношение на вродените аномалии при майки със захарен диабет.

Ключови думи: захарен диабет, протективни гени, предразполагащи гени, гестационен диабет

ВЪВЕДЕНИЕ

Два са основните типа захарен диабет - тип 1 (инсулин зависим, ИЗД) и тип 2 (не-инсулин зависим, НИЗД), представляващи съответно около 10% и 88% от всички засегнати от захарен диабет лица. Фамилно натрупване се наблюдава при двата типа диабет, но обикновено при всяко конкретно семейство е наличен само тип 1 или

ABSTRACT

Genetic factors for development of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM), non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and maturity onset diabetes of the young (MODY) according to the classification of hyperglycemia in children and adolescents are reviewed. Original studies showing an association between HLA from MHC with IDDM have revealed protective and susceptibility alleles in HLA-DQB1 locus. About 20 genes other than class II MHC loci can also predispose to the development of the disease. Genome-wide screen and data analyses have shown that an allele for a transcription factor TCF7L2 is significantly associated with NIDDM. Another predisposition variant, i. e. a mutation in PPAR γ that is a member of the nuclear hormone receptor family, plays an important role in the regulation of adipocyte function and differentiation. Antigens involved in β -cell autoimmune reaction, genetic risks for occurrence (recurrence) of affected family members, gestational diabetes mellitus and protection approach towards congenital anomalies among mothers with diabetes mellitus are considered.

Key words: diabetes mellitus, protective alleles, susceptibility alleles, gestational diabetes

тип 2 захарен диабет. Около 1-2% от лицата развиват НИЗД в ранната 20-годишна възраст - maturity onset diabetes of the young (MODY), диабет в начална зряла възраст. Други 3% от жените развиват глюкозна нетолерантност по време на бременността, известна като гестационен диабет. Захарен диабет може да се развие и вторично при разнобразни редки генетични синдроми и негене-

тични нарушения (табл. 1.) (5), което потвърждава неговата голяма етиологична хетерогенност. Въпреки описаните няколко редки случая на диабет, дължащ се на мутации с промяна в структурата на инсулина или на неговия рецептор (вкл. синдром на инсулинова резистентност), вече е известно, че нито една от честите форми на диабет не е резултат от такива увреждания.

ИЗД

Автоимунна деструкция на островните β -клетки

Мултифакторно заболяване

ПРИНЦИПИ

полигенна наследственост

пусков механизъм от фактори на средата
податлив алел

протективен алел.

ИЗД (MIM # 222100) (9) обикновено се причинява от автоимунна деструкция на островните β -клетки в панкреаса, която се отключва от неизвестен механизъм. Деструкцията причинява инсулинов дефицит и оттук - дисрегулация на анаболизма и катаболизма, водеща до метаболитни промени, сходни на тези при гладуване.

Патогенеза

Голямото болшинство деца, които са на път да отключат ИЗД, развиват в ранна детска възраст множествени автоантитела срещу разнообразие от ендогенни протеини, вкл. инсулин, много преди началото на заболяването. Те имат увеличен риск за развитие и на други автоимунни нарушения - автоимунен тиреоидит, пернициозна анемия, болест на Адисон, мононуклеарни клетъчни инфилтрати на островните клетки, деструкция на β -клетките след трансплантация от еднороден близък. Въпреки че е приета етиологията за автоимунно заболяване, прецизната роля на островно-клетъчните автоантитела остава неясна. Две са и доказателствените посоки, които предполагат, че прогресията към ИЗД е нещо повече от развитие на автоантитела. Първо, по-малко от 1% от общата популация развива диабет, макар че 10% имат автоантитела, и второ, родственици от първа степен и деца в училищна възраст имат нива на ремисия от 10 до 78% за островно-клетъчни антитела (8).

Обикновено ИЗД възниква в резултат на генетична предразположеност със средови пусков механизъм и изключително рядко - вследствие само на едното или на другото. Убедителни доказателства за участието на генетични факто-

ри при ИЗД са конкордантността при еднородни близнаци (средно около 40%), значително надвишаваща тази от 5% при двуродни близнаци, фамилеността и различието в разпространението при различните популации (7). Вече са известни повече от 13 различни локуси на генетична податливост при човека, макар че само няколко гена са идентифицирани като трайно възпроизводими в различни проучвания.

МНС-асоциации при ИЗД

Един от малкото локуси, потвърдени в различни проучвания, е HLA от МНС-системата. Той може би отговаря за 30% до 60% от генетичното предразположение. Областта от клас II на човешката МНС (Табл. 1) кодира силно полиморфни мембранни гликопротеини, състоящи се от две нековалентно свързани α - и β -вериги, които участват в антигенното представяне на Т-лимфоцитите, а следователно - и в индуцирането на имунен отговор. Гените на HLA-системата са тясно свързани помежду си и обикновено се унаследяват като едно цяло - хаплотип. Всеки индивид унаследява по един хаплотип от двамата родители и притежава не повече от два алела за всеки ген в локуса, които се експресират „кододоминантно“ (равностойно). Някои HLA алели от отделните локуси са в един и същ хаплотип много по-често, отколкото се очаква въз основа на индивидуалните им честоти в популацията - т. нар. неравновесна връзка. Значително силни асоциации са открити именно за гените от клас II с Лангерхансовите клетки.

Оригиначните проучвания, показващи асоциация между HLA-DR3 алел или HLA-DR4 алел с ИЗД първоначално са базирани на стандартен метод за различаване на HLA алели чрез имунологични реакции. Около 95% от бялото население с ИЗД изявяват DR3 или DR4 алел или и двата алела едновременно в сравнение с 50% от контролната група лица (7). Имунологичният метод днес е подобрен чрез директно определяне на ДНК секвенциите на различните алели. Секвенцирането при голям брой лица показва, че т. нар. DR3 и DR4 „алели“ изобщо не са единични алели. И единият и другият „алел“ всъщност са гени, които могат да бъдат подразделени на дузина и повече алели, локализиращи в локус, известен като DRB1. Нещо повече, става ясно, че асоциацията между определени DRB1 алели и ИЗД се дължи отчасти на това, че DR3 и DR4 са гени на податливост заради съществуваща неслучайна връзка между DR и DQ алели в друг локус от II клас, DQB1. Последният е локализиран на 80 килобази от DRB1 и кодира β -веригата, една от димер-формиращите вериги на

DQ протеин. Така DQ β 1*0201 алел, който сегрегират (се унаследява скачено) с DR3 и DQ β 1*0302 алел, който сегрегират с DR4, са вероятно най-важните алели на предразположеност към заболяването. Обратно, DQ β 1*602, който сегрегират с DR2, се оказва с протективна функция и като че ли редуцира ролята на алела за податливост при едновременно наличие. Алелите, създаващи предразположение DQ β 1*0201 и DQ β 1*0302, кодират не-

утрална аминокиселина (аланин, валин, серин) в позиция 57 на място в рамките на антиген-свързващата цепнатина на белтъчната молекула. Те създават податливост към болестта и се разкриват в около 90% от пациентите с ИЗД. Алелите, създаващи протекция, като напр. DQ β 1*602, кодират аспартат в позиция 57 на белтъчната молекула. Предполага се, че замяната на ненатоварена аминокиселина с аспартат променя специфич-

Табл. 1. Етиологична класификация на нарушенията, свързани с гликемия

Тип I захарен диабет (β -клетъчна деструкция, често водеща до абсолютен инсулинов дефицит) автоимунен процес идиопатичен
Тип II захарен диабет (варира от предимно инсулинова резистентност с относителен инсулинов дефицит до предимно секреторен дефект с инсулинова резистентност)
Други специфични форми на захарен диабет
Генетичен дефект в β -клетъчната функция ген за HNF - 4 α (MODY1), хромозома 20 ген за глюкокиназа (MODY2), хромозома 7 ген за HNF - 1 α (MODY3), хромозома 12 ген за Insulin promotor factor - 1 (MODY4), хромозома 13 ген за HNF - 1 β (MODY5), хромозома 17 ген за NEUROD1 (MODY6), хромозома 2 митохондриална ДНК (MELAS и др.) KCNJ11 (Kir6. 2), хромозома 7
Генетични дефекти в действието на инсулина тип A инсулинова резистентост Leprechaunism синдром на Rabson-Mendenhall липоатрофичен диабет други
Гестационен диабет
Заболявания на ендокринния панкреас, водещи до диабет (травма, неоплазма, панкреатит, хемокроматоза, муковисцидоза)
Ендокринопатии (акромегалия, болест на Къшинг, глюкагоном, феохромоцитом, хипертиреозидизъм, соматостатином, алдостероном)
Диабет в резултат на лекарства и химически агенти (Vacor, Pentamidine, никотинова киселина, глюкокортикоиди, тиреоиден хормон, Diazoxide, β -адренергични агонисти, Tiazid, Dilantin, α -интерферон)
Диабет в резултат на инфекции (вродена рубеола, цитомегаловирусна, друга)
Генетични синдроми, асоциирани с диабет (Down, Klinefelter, Turner, синдром на Wolfram, атаксия на Friedreich, хорей на Huntington, синдром на Laurence-Moon-Biedl, миотонична дисрофия, порфирия, синдром на Prader-Willi и др)
Неонатален диабет

ността на антигенното свързване към DQ молекулата и създава протекция към болестта.

При условие, че DQ молекулата и позицията 57 на β -веригата в частност е критично важна за антигенното свързване и "представяне" на Т-клетъчния рецептор за имунен отговор, твърде вероятно е различията в антигенното свързване, определяни от аминокиселината в позицията 57 на β -веригата на DQ, да допринасят директно за автоимунния процес с разрушаване инсулин-продуциращите клетки. Развитие на автоимунните болести, асоциирани с HLA, вероятно се дължи на преференциалното свързване и представяне на пептиди, получени от автоантигени от свързани с болестта HLA-молекули на потенциално автореактивни Т-клетки (3). Тези болести са свързани с HLA-молекули, споделящи определени джобове в пептид-свързващата им част. Кой от автоантигенните пептиди ще бъдат свързани в пептид-свързващата част на HLA-молекулата зависи вероятно от аминокиселинната структура на тези джобове.

Възможно е участието и на други локуси и алели от МНС, което се допуска поради факта, че някои пациенти с ИЗД имат аспаргата в тази позиция на DQ β -веригата. HLA-A24 от молекулите от клас I, свързан с висок риск от бърза изява на заболяването при родственици на болни с ИЗД, заслужава внимание в случая.

Други гени извън МНС от клас II при ИЗД

Хаплотипът по HLA от МНС-системата отговаря за част от генетичния принос за риска при братята и сестрите на пробанда. Фамилните проучвания предполагат, че дори когато сиблингите споделят същия хаплотип по МНС от клас II, рискът за заболяване е приблизително 17% - значително по-нисък от конкордантността при еднородните близнаци, възлизаща на 33-50%. Вероятно съществуват и други гени, разпръснати из генома, които също предразполагат към развитието на ИЗД при условие, че еднородните близнаци и сиблинги споделят сходни средови фактори. Предполага се наличието на вариации в повече от дузина локуси, които също увеличават предразположението към ИЗД. Все пак само за още няколко от тях има съществени доказателства. Те включват полиморфизми по вариращ брой тандемни повторения в промотора на самия инсулинов ген (11p15) и единични нуклеотидни полиморфизми в имунологично регулаторния ген CTLA4 (2q33), IFIH1 (2q24), гена RPTN22 (1p13), кодиращ протеинфосфатазата, гена за рецептора на интерлевкин 2 - IL2RA (10p15) и CLEC16A (16p13.2) (4).

Идентифицирането на други гени на генетично предразположение в и извън МНС-системата е цел на интензивни проучвания. Днес се приема, че ИЗД е наистина мултифакторно заболяване с подлежаща полигенна предиспозиция, състояща се от един главен локус (напр. HLA) и 12-20 малки локуси. Продуктите на тези локуси взаимодействат по сложен и не напълно разгадан начин на епистаза за създаване на предразположение към средови причинители на автоимунна панкреатична β -клетъчна деструкция (7).

Антигени, участващи в β -клетъчния автоимунен процес

Около 80-90% от новодиагностицираните пациенти с ИЗД имат антиостровни антитела. Тези автоантитела разпознават цитоплазмени или повърхностно-клетъчни детерминантни - глутамат-декарбоксилаза, карбоксипептидаза H, ганглиозидни антигени, островно-клетъчен антиген 69 (ICA69) и тирозин-фосфатаза (1).

Декарбоксилазата на глутаминовата киселина (GAD) е ензим, контролиращ биосинтезата на инхибиторния невротрансмитер гамааминобутирова киселина. Съдържа се предимно в β -клетките на панкреаса и ЦНС. GAD-антителата са от IgG клас и се установяват при около 80% от новооткритите болни с ИЗД. Има данни за молекулярна мимикрия между GAD 65-изоформата и Coxsackie B вирусния протеин, който се свързва с HLA-DR3. IA-2 е трансмембранен протеин с невроендокринен произход и състав, подобен на ензима тирозинфосфатаза. Антителата към IA-2 се намират при 58-71% от новозаболените. (Про)инсулинът е единственият специфичен β -клетъчен антиген. Антителата спрямо него GAD и IA-2 определят в най-голяма степен антиостровните антитела (ICA). ICA-69 е невроендокринен протеин с максимална експресия в β -клетката. Той има три хомоложни района с говеждия серумен албумин от кравето мляко.

На настоящия етап ефективната стратегия за поставяне на ранна диагноза включва първоначален генетичен анализ на HLA-хаплотип, последван от имунологичен анализ за GAD, IA-2, инсулинови антитела при носителите на предразполагащи HLA-гени и накрая - високо-рисковите индивиди се изследват с венозен глюкозо-толерантен тест с определяне на инсулиновата секреция.

Риск за унаследяване

Препоръчва се, преди развитието на по-пълна картина на генетичните и негенетични фак-

тори, които причиняват ИЗД, консултирането за риска да се базира на емпиричните стойности (табл. 2) (1).

Рискът за развитие на ИЗД в общата популация е около 1 на 300. При един засегнат сибс (брат или сестра) рискът нараства средно на 1 от 14 (той е 1 от 6, ако HLA-профилът е идентичен със засегнатото лице, и е 1 от 20, ако този профил е хапло-идентичен). Рискът е 1 от 6 при наличие на втори засегнат родственик от I-ва степен (извън засегнат сибс) и нараства до 1 от 3 при засегнат еднотичен близък. Децата на засегнатата майка имат 1 от 50 до 1 от 33 риск за развитие на ИЗД, докато децата на засегнати бащи имат 1 от 25 до 1 от 16 риск. Увеличеният риск при за-

сегнатия баща изглежда се свързва с по-високата честота на бащите с HLA DR4 алел.

Оценката на риска за ИЗД, изградена на имунологични показатели - наличие на анти-тела, се различава от генетичния риск поради вариабилността на тези показатели във времето и с възрастта на болните. Инсулинови аутоантитела се установяват при 80% от децата с ИЗД до 10-годишна възраст. Тяхната честота намалява с възрастта и изявата на заболяването. GAD 65- и IA-2-антителата остават стабилни след 3-годишна възраст. Антитяло-рискът е сумарен, т. е. липсата на антитела не носи риск, наличието на едно антитяло показва нисък, на две - умерен, а на три - висок риск.

Табл. 2. Емпирични рискове за консултиране при ИЗД и НИЗД

Група	Риск (%)
ИЗД	0,2
Популационен риск	0,25
- 1 високо-рисков алел (DR3 или DR4)	0,75
- HLA-DR3/3 или HLA-DR4/4	2,5
- HLA-DR3/4	10,93
- HLA-DQB1 Non-Asp 57/ Non Asp 57	0,197
- HLA-DQB1 Asp 57/ Asp 57	
Родственици	40
- Еднотичен близък	7
- Сиблинги (братя и сестри)	1
- Сиблинг без общ DR хаплотип	5
- Сиблинг с 1 общ DR хаплотип	17 (20-25%, ако хаплотипът е DR3/DR4)
- Сиблинг с 2 общи DR хаплотипа	4
- Дете	3
- Дете на болна майка	5
- Дете на болен баща	
НИЗД	
- Популационен риск	1- 5 (за възраст от 20 до 74 г.)
- Еднотичен близък	69-90
- Сиблинг	10-40
- Сиблинг и още 1 родств. I-ва степен	20
- Двама родители с НИЗД	10% за ИЗД

НИЗД

Инсулинов дефицит и резистентност
Мултифакторно заболяване

ПРИНЦИПИ

полигенна наследственост
модифициращи фактори на средата.

НИЗД се среща при 80-90% от всички случаи със захарен диабет. Честотата му е 6-7% сред ли-

цата на зряла възраст в САЩ. Типичният НИЗД или захарен диабет от тип 2 се характеризира с относителен инсулинов дефицит и резистентност към инсулиновото действие.

Патогенеза

НИЗД (MIM # 125853) (9) е резултат от нарушение в инсулиновата секреция и резистентност към инсулиновото действие. Ритмичното нор-

мално освобождаване на инсулин е значително нарушено, отговорите към глюкозно натоварване са неадекватни, а базалните инсулинови нива са увеличени, макар и относително ниски за хипергликемията на тези пациенти.

Молекулярните и генетични основи на типичния НИЗД остават непълно разгадани. Експерименталните данни показват, че въпреки безусловната генетична предразположеност, клиничната изява най-вероятно е силно обвързана и се влияе от факторите на средата. Доказателство за участие на такива фактори е конкордантността, която е по-малка от 100% при еднородни близнаци, различията в разпространението сред генетично сходни популации, начинът на живот, хранене, пълнота, бременност и стрес.

Докато типът на унаследяване при човека предполага сложно комплексно унаследяване, идентифицирането на отговорни гени при човека има известен успех (въпреки трудностите, произтичащи от фактори като възраст, пол, етническа принадлежност, физикален статус, диета, тютюнопушене, пълнота и мастно разпределение). Определен брой кандидат-гени за НИЗД на основата на относително запазена β -клетъчна функция, инсулинова резистентност, пълнота, липидни нарушения и майчино предаване, насочват към инсулин и инсулин-рецепторните гени, глюкокиназа, гликогенсинтаза, β 3-адренергичен рецепторен ген, аполипопротеини, липопротеинлипаза и митохондриални ДНК мутации.

Широкото скриниране на човешкия геном показва, че един алел с полиморфизъм на къси тандемни повторения в интрона за транскрипционния фактор TCF7L2 е значимо обвързан с НИЗД в някои популации (8). TCF7L2 кодира транскрипционния фактор, въввлечен в експресията на хормона глюкагон, който увеличава кръвната захар и следователно работи обратно на действието на инсулина при понижаването на кръвната захар. Хетерозиготите и хомозиготите имат увеличен относителен риск за НИЗД - съответно 1,5 и 2,5 пъти спрямо неносителите. Увеличеният риск, дължащ се на TCF7L2-варианти, е потвърден при изследвания в Дания и САЩ. Рискът за НИЗД приписван на този алел, е 21%. Проучванията при финландци и мексикански американци идентифицират друг предразполагащ генен вариант, наречен Pro12Ala мутация в PPAR γ гена (член на семейството ядрен хормонален рецептор, важен за регулацията на функцията на адипоцитите и диференциацията). Той е относително специфичен за тези популации и може би отговаря за около 25% от риска за НИЗД при тях. По-често срещаният proline алел

има честота от 85% и причинява слабо повишаване на риска (1,25 пъти) за захарен диабет. Все пак експерименталните доказателства свидетелстват, че макар генетичната предразположеност да е дължителна за НИЗД, клиничната изява на болестта силно се влияе от факторите на средата.

Риск за унаследяване

Популационният риск за НИЗД е силно зависим от конкретната популация. При повечето популации в САЩ този риск е от 1% до 5%, 6%-7%. Ако пациентът има един засегнат сибс (брат или сестра), рискът нараства най-малко на 10%; при един засегнат сиблинг и още един роднина от първа степен този риск става 20%, а при засегнат еднороден близък рискът скача на 69-90%. Поради това, че някои форми на НИЗД предшестваха ИЗД, децата на родителите с НИЗД имат емпиричен риск от 10% за развитие на ИЗД.

НИЗД В РАННА ЗРЯЛА ВЪЗРАСТ (MODY)

Моногенни форми на диабет с нарушена инсулинова секреция

Касае се за хетерогенна група заболявания, характеризираща се с некетогенен захарен диабет, начало преди 25-годишна възраст и първичен дефект в β -клетките. Проучванията за скаченост с подходящи кандидат-гени като инсулин, инсулинов рецептор и гени за глюкоза-преносими белтъци не дават очаквания резултат. MODY може да бъде резултат от мутации във всеки един от 6-те гена - гена за гликолитичния ензим глюкокиназа и един от гените за 5-те транскрипционни фактора. Кандидат-гени за диабет от тип MODY са хепаточит-нуклеарните фактори 1 (HNF1 α ген (6), 4 (HNF4 α), инсулин-промоторен фактор (IPR1), невро-Д-транскрипционен фактор (NEUROD1) (табл. 1). Всички форми се дължат на нарушения отговор на инсулина към повишените кръвноразхарни нива, въпреки че механизмите се различават.

Рискът за унаследяване - автозомно-доминантен ход - е 50% риск за родственици от първа степен, без значение на пола.

ГЕСТАЦИОНЕН ДИАБЕТ - ДИАБЕТ ПРИ БРЕМЕННОСТ

Той е най-честото метаболитно усложнение на бременността. Между 3% и 5% от жените развиват глюкозен нетолеранс по време на бременността, известен като гестационен диабет, изявяващ се обичайно между 24-та и 28-та седмица от бременността. Нарушената реакция към въглехидратите (глюкозата) обикновено се нормализира след

приключване на бременността, макар че 1/2 до 3/4 от тези жени развиват захарен диабет по-късно в живота си (7). Макар че първоначално се е смятало, че гестационният диабет е начална форма на НИЗД, днес се знае, че част от случаите са свързани и с автоимунни нарушения както при ИЗД.

Високо-рисквите пациентки за гестационен диабет са тези, които имат: затлъстяване, данни за предишни бременности, протекли с гестационен диабет, фамилна анамнеза за диабет, глюкоза в урината, евентуално яйчникова поликистоза.

Пренатална профилактика при майки със захарен диабет

Всяка клинична форма на захарния диабет има известен тератогенен ефект (риск от увреда в развитието на ембриона или плода) при жените в репродуктивна възраст, поради което е необходим строг контрол на кръвната захар преди планиране и по време на бременност. Тъй като малформациите са развиват в ранната ембрионална възраст, подобреното наблюдение и контрол на майките със захарен диабет в по-напреднала бременност не може да повлияе честотата на малформациите в плода. Ето защо е много важно да се знае, че бременностите при жени със захарен диабет трябва да бъдат планирани с поддържане на отличен контрол още преди момента на зачатие. Консенсусът е за стойностите на гликирания хемоглобин HbA1c <6,5 за период от една година преди забременяването за относителна сигурност по избягване на вродени малформации, причинени от майките със захарен диабет (2).

Най-честите малформации са хипертрофичната кардиомиопатия и други аномалии на сърцето (2-3%) и дефектите на невралната тръба (2%). Известни са и други вродени дефекти: недоразвитие или сливане на бедрените кости на плода, макрозомия (едър плод) и нарушения в развитието на крайниците (фокомелия), които се срещат доста по-рядко. Много от тези вродени аномалии могат да бъдат разкрити преди раждането, така че дородовата диагностика трябва да бъде предлагана на всички бременни жени със захарен диабет. Мониторирането на бременността налага колаборация между генетичния консултант и ендокринолога за скриниране на бременните, рискови за гестационен диабет, както и съобразяване със стандартите за грижа при диабет по време на бременност и планирано раждане. В борбата с вродените аномалии в развитието на плода масово приложение намира т. нар. комбиниран скрининг, прилаган в цивилизованите държави, от няколко години и у нас. С помощта

на ехографското изследване, освен чисто акушеро-гинекологичните интереси, се осъществява преглед за фетална морфология за диагностициране на структурни аномалии в плода главно през втория триместър на бременността - през 19-23 г. с. Биохимичният майчин серумен скрининг допълва и подобрява дородовата оценка за хромозомните болести и някои често срещани вродени аномалии, вкл. дефекти на невралната тръба, коремната стена и бъбреците.

Хорионбиопсията и амниоцентезата са инвазивни техники за добив на биологичен материал - обект на различни изследвания - съответно в 12 г. с. и 16-19 г. с. Като правило молекулните болести са голяма група болести на обмяната на веществата, за част от които биохимичният продукт или генен дефект е познат и дородовата диагностика е възможна. На този етап на познание поради голямата генетичната разнородност, относително късното начало и добрата прогноза при контролирания захарен диабет не се предлага инвазивна дородова диагностика с молекулярно-генетичен анализ за захарен диабет от какъв да е клиничен субтип.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макар че днес генетичният принос при мултифакторните заболявания да е добре известен, броят и природата на въвличените гени и механизмите на взаимодействие между тях и с външните фактори са неизяснени до голяма степен. Това е целта на голям брой съвременни проучвания със значителни постижения в разкриването на генетичните фактори при ИЗД, подобно на деменцията от тип Алцхаймер, шизофренията, маниакалната депресия и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атанасова, И. Инсулинозависим захарен диабет.- В: Медицинска генетика в клиничната практика. Под ред. Д. Тончева. София, Ciela, 1999, 132-136.
2. Методични указания по захарен диабет. София, Българско дружество по ендокринология, 2004.
3. Наумова, Е., М. Иванова. Главен комплекс натъканната съвместимост. HLA и болести. София, Издателство „Лице”, 2006, 58-110.
4. Тончева, Д., Р. Станева. Генетични фактори при ендокринни болести.- В: Медицинска генетика в постгеномната ера.

- Геномна медицина. Под ред. Д. Тончева. София, Симелпрес, 2010, 589-603.
5. Craig, M. E., A. Hattersley, K. Donaghue. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents.- *Pediatr. Diabetes*, **10**, 2009, Suppl. 12, 3-12.
 6. Jotova, V., S. Ellard, S. Galcheva, V. Boyadjiev, W. Mladenov, A. Kattersley. The challenges of diagnosis and treatment of MODY1 teenage girl.- *Pediatr. Diabetes*, **10**, 2009, Suppl. 11, 91-92.
 7. Mueller, R., I. Young. Emery's elements of medical genetics. Genetic factors in common diseases. Diabetes mellitus. 11th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2001, 212-214.
 8. Nussbaum, R., R. McInnes, H. Willard, A. Hamosh. Genetics of Common disorders with Complex inheritance.- In: Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 7th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 2007, 151-175. Clinical cases, 278-294.
 9. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University, and National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM>

Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Людмила Ангелова, д.м.
Лаборатория по медицинска и молекулярна
генетика,
Катедра по педиатрия и медицинска генетика,
МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД-Варна
гр. Варна 9010
ул. „Христо Смирненски“ №1
E-mail: lyudmila_angelova@abv.bg