

И.И. Дедов, Л.И. Колесникова, Т.П. Бардымова, С.А. Прокофьев, О.Н. Иванова

ЭТНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА У НАРОДОВ ПРИБАЙКАЛЬЯ

ФГУ «Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий», Москва
ГУ Научный центр медицинской экологии ВШНЦ СО РАМН, Иркутск
Государственный институт усовершенствования врачей, Иркутск

Изучены генетические, метаболические и клинические особенности сахарного диабета у народов Прибайкалья. Для больных диабетом бурятской популяции характерна гиполипопероксидация и активация антиоксидантной защиты. Частота предрасполагающих гаплотипов в группе бурят в 2,5 раза ниже, а частота протективных гаплотипов на порядок выше, чем в европейских популяциях.

Ключевые слова: сахарный диабет, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, генетика.

Сахарный диабет вследствие высокой распространенности, ранней инвалидизации, уменьшения продолжительности жизни больных и высоких экономических затрат на лечение является одной из важнейших не только медицинских, но и социальных проблем здравоохранения в большинстве стран мира. Во многих странах рост заболеваемости сахарным диабетом продолжается [1, 2]. В разных географических зонах распространенность сахарного диабета неодинакова, заболеваемость имеет тенденцию к росту с юга на север и с востока на запад [3]. Пик заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа отмечается в Скандинавских странах, низкий уровень заболеваемости — в странах Востока [4].

В этой связи особый интерес представляют вопросы, связанные с изучением этнических аспектов сахарного диабета. Межпопуляционный подход при изучении ассоциации генов продолжает оставаться наиболее перспективным для установления генетических основ заболевания.

Целью работы явилось изучение генетических, клинических и метаболических особенностей сахарного диабета у больных бурятской популяции.

Материалы и методы

Обследованы больные (65 человек) сахарным диабетом 1-го типа с тяжелым течением в стадии суб- и декомпенсации. Больные были распределены на две группы в зависимости от национального признака: русские и буряты. Первую группу составили 27 больных сахарным диабетом 1-го типа русской национальности

(15 женщин, 12 мужчин), средний возраст $32,7 \pm 1,3$ года. Во вторую группу вошли 38 больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции (15 женщин, 23 мужчины), средний возраст $34,4 \pm 1,9$ года. В контрольную группу русской популяции вошли 23 практически здоровых человека (12 женщин, 11 мужчин), средний возраст $27,1 \pm 1,9$ года. Контрольная группа бурятской популяции состояла из 34 человек (22 женщины, 12 мужчин), средний возраст $30,3 \pm 1,3$ года. Диагноз «сахарный диабет 1-го типа» у всех пациентов подтвержден клинико-лабораторными исследованиями. Все больные проживали на территории Бурятии. Необходимо отметить, что молекулярно-генетические исследования проведены практически у всех больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции, проживающих в Республике Бурятия в возрасте от 2 до 59 лет.

Иммуногенетические методы использовали для определения HLA II класса и полиморфизма гена CTLA4. Проводили HLA-генотипирование методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции. Типирование четырех полиморфизмов гена CTLA4 проводилось с помощью метода PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism). Определение продуктов свободнорадикального окисления (СРО) липидов и показателей антиоксидантной системы (АОС) проводили спектрофотометрическими методами. Забор крови осуществлялся с информированного согласия пациентов. Сравнение результатов производили по формулам математической

статистики. Серии сравнивали между собой по средним с помощью t-критерия. Статистическую обработку и анализ полученных данных проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica» и «Биостат».

Наши исследования показали, что заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа в Бурятии составила 2,14 на 100 тыс. населения, показатель заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа в бурятской популяции — 0,73 на 100 тыс. бурятского населения, а показатель заболеваемости сахарным диабетом 1-го типа среди населения других национальностей — 2,68 на 100 тыс. населения других национальностей. Известно, что заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа в России составляет 13,30 на 100 тыс. взрослого населения [5].

Показатель распространенности сахарного диабета 1-го типа в Бурятии составил 56,46 на 100 тыс. населения. Распространенность сахарного диабета 1-го типа отдельно в бурятской популяции составила 24,18 на 100 тыс. бурятского населения, а среди населения других национальностей — 68,9 на 100 тыс. населения других национальностей. Ю.И. Сунцов с соавт. [5] показали, что распространенность сахарного диабета 1-го типа в России составляет 224,50 на 100 тыс. населения.

При расчете показателей заболеваемости и распространенности использовали данные Государственного регистра больных сахарным диабетом по Республике Бурятия. Также была использована информация о национальном составе населения Бурятии по данным Всероссийской переписи населения 2002 г., предоставленная Территориальным органом Федеральной службы государственной статистики.

Таким образом, только 0,02 % лиц бурятской популяции страдают сахарным диабетом 1-го типа. Заболеваемость и распространенность сахарного диабета 1-го типа среди бурятского населения ниже соответствующих российских показателей. Так, заболеваемость сахарным диабетом 1-го типа среди бурят ниже показателей заболеваемости в России в среднем в 18 раз, а распространенность — ниже российских показателей в среднем в 9 раз.

Известно, что разные этнические группы и популяции имеют отличия по частоте встречаемости аллелей и гаплотипов HLA II класса [6]. Генетическая гетерогенность этнических популяций в комплексе с факторами окружающей среды определяет особенности распространенности и клинического течения сахарного диабе-

та 1-го типа. Исследования аллельных вариантов генов системы HLA (DRB1, DQA1, DQB1) показали, что гаплотип DRB1*08-DQA1*0301-DQB1*0302 является гаплотипом, наиболее predisполагающим к развитию сахарного диабета 1-го типа в бурятской популяции (OR = 7,83). В свою очередь, гаплотип DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 является гаплотипом, менее predisполагающим к развитию сахарного диабета 1-го типа в бурятской популяции (OR = 5,78). Кроме того, показано, что «классический», высокоpredisполагающий генотип в европеоидных популяциях DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201 в группе здоровых бурят не наблюдается, а в группе больных бурят его частота составляет 0,068 (~7%). Известно, что в европеоидной группе больных сахарным диабетом 1-го типа частота DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302/DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201 достигает 35%. У больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции из 13 генотипов, содержащих DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302, лишь один несет умеренно протективную (DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301), а остальные — промежуточную роль.

Частота predisполагающих гаплотипов в группе бурят в 2,5 раза ниже, а частота протективных гаплотипов на порядок выше, чем в европейских и других популяциях. Обнаруженная позитивная ассоциация гаплотипа DRB1*08-DQA1*0301-DQB1*0302 с возникновением сахарного диабета 1-го типа у больных бурятской популяции согласуется с данными о монголоидных популяциях [6].

У больных сахарным диабетом 1-го типа и в контрольной группе бурятской популяции исследовался полиморфизм 17-го кодона гена CTLA4 (49A/G). Определялись частоты аллелей и генотипов SNP 49A/G в двух группах бурят (больных сахарным диабетом 1-го типа и в контрольной группе), с тем чтобы методом *case-control* проверить наличие (или отсутствие) ассоциации этого SNP с риском возникновения сахарного диабета 1-го типа в бурятской популяции. В группе больных сахарным диабетом 1-го типа частота генотипа AG (51,4 %) выше, чем в контрольной группе (44,8 %), однако данные статистически недостоверны ($p > 0,05$). На основании полученных данных можно сделать вывод, что исследование SNP полиморфизма 49AG гена CTLA4 не позволяет выявить ассоциацию с заболеваемостью сахарным диабетом 1-го типа в бурятской популяции. В отличие от европей-

ких популяций, доминирующим аллелем в азиатских популяциях является аллель 49G.

Анализ клинической картины проведен у всех больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции. В Республике Бурятия, по данным Государственного регистра, зарегистрировано 66 больных сахарным диабетом 1-го типа. Средняя длительность заболевания составила $9,97 \pm 1,00$ год. Среди больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции преобладали лица мужского пола (29 женщин, 37 мужчин). Анализ течения заболевания показал отсутствие у всех больных отягощенной наследственности по сахарному диабету, кетоацидотической комы в дебюте диабета. Кетоацидоз в начальной стадии болезни отмечался лишь в 8 % случаев. Ни у кого из больных не выявлено других аутоиммунных заболеваний (витилиго, бронхиальной астмы, аутоиммунного тиреоидита и др.).

С учетом длительности диабета проведен анализ структуры поздних сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции. Так, диабетическая ретинопатия (ДР) наблюдалась у 15 (22,7 %) больных, диабетическая нефропатия (ДН) — у 7 (10,6 %), диабетическая полинейропатия (ДП) — у 17 (25,8 %).

Длительность течения заболевания до пяти лет наблюдалась у 24 (36 %) больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции, а ДР встречалась у 1 (1,5 %) пациента. Длительность диабета от 10 до 15 лет была у 12 (18 %) больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции, а ДР диагностирована у 9 (13 %) больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции. Известно, что ДР развивается при длительности диабета до 5 лет в 5–20 %, при длительности диабета 10–15 лет — в 89 % случаев [7].

При сравнении свободнорадикальных процессов между группами больных сахарным диабетом русской и бурятской популяций установлена достоверная разница в накоплении продуктов пероксидации (*табл. 1*).

В группе больных сахарным диабетом 1-го типа русской популяции в сравнении с группой больных бурятской популяции наблюдалось достоверное повышение ДК ($p < 0,001$), Дв. св. ($p < 0,01$), КД и СТ ($p < 0,05$).

Накопление продуктов пероксидации у больных сахарным диабетом 1-го типа русской популяции сопровождалось повышением концентрации α -токоферола на 32 % по сравнению с больными бурятской популяции ($p < 0,01$), у которых, в свою очередь, была существенно

повышена АОА — на 43 % ($p < 0,001$).

Интенсификация свободнорадикальных реакций у больных сахарным диабетом 1-го типа приводит к нарушениям структуры мембран с повреждением клеток и может влиять на характер течения заболевания. Частота формирования сосудистых осложнений связана с тем, что эндотелиальные клетки и гладкомышечные элементы сосудистой стенки наиболее подвержены развитию патологических изменений в результате оксидативного стресса.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции рост АОА наблюдался изолированно, то есть без активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) по сравнению с русскими больными. Возможно, такое «досрочное» повышение АОА у взрослых с сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции способствует устойчивости к отрицательному воздействию оксидативного стресса и может рассматриваться как защитная реакция, способствующая благоприятному течению заболевания.

Инициация ПОЛ у больных сахарным диабетом 1-го типа русской популяции наблюдалась на фоне достоверного повышения холестерина ($p < 0,01$), триглицеридов ($p < 0,01$), ЛПОНП ($p < 0,01$) и общих липидов ($p < 0,001$). Генетические особенности и традиционный стереотип питания бурят с преобладанием жиров животного происхождения могут способствовать устойчивости к формированию атеросклеротических процессов.

Сравнительный анализ показателей ПОЛ у больных сахарным диабетом 1-го типа русской и бурятской популяций с соответствующими контрольными группами русских и бурят показал, что в группах больных диабетом свободнорадикальные процессы усилены, но степень их выраженности разная (*табл. 2, 3*).

Так, в группе больных сахарным диабетом 1-го типа русской популяции относительно контрольной группы русских установлен широкий спектр накопления продуктов липопероксидации: ДК ($p < 0,001$), Дв. св. ($p < 0,001$), КД и СТ ($p < 0,05$), ОЛ ($p < 0,001$). У больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции отмечено только накопление ДК ($p < 0,01$) и Дв. св. ($p < 0,01$) относительно контрольной группы бурят.

Выраженная активация свободнорадикальных процессов приводит к повреждению липидных и белковых компонентов клеток, способствует образованию и накоплению высокотоксичных

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей ПОЛ-АОС у больных сахарным диабетом 1-го типа в русской и бурятской популяциях ($M \pm m$)

Показатель	Русская популяция	Бурятская популяция
ДК, мкмоль/л	$1,19 \pm 0,12^{***}$ (n = 26)	$0,78 \pm 0,06$ (n = 37)
МДА, мкмоль/л	$2,06 \pm 0,13$ (n = 26)	$1,73 \pm 0,06$ (n = 35)
Дв. св., у. ед.	$3,09 \pm 0,29^{**}$ (n = 26)	$2,13 \pm 0,14$ (n = 36)
КД и СТ, у. ед.	$0,66 \pm 0,14^*$ (n = 26)	$0,36 \pm 0,05$ (n = 36)
ОЛ, г/л	$7,63 \pm 0,52^{***}$ (n = 26)	$5,47 \pm 0,37$ (n = 35)
АОА, у. ед.	$15,42 \pm 0,97$ (n = 27)	$22,18 \pm 1,09^{***}$ (n = 37)
α -токоферол, мкмоль/л	$8,21 \pm 0,78^{**}$ (n = 27)	$6,24 \pm 0,33$ (n = 38)
Ретинол, мкмоль/л	$2,34 \pm 0,18$ (n = 27)	$2,30 \pm 0,16$ (n = 38)
СОД, у. ед.	$1,57 \pm 0,24$ (n = 24)	$1,27 \pm 0,04$ (n = 33)
GSH, мкмоль/л	$2,51 \pm 0,13$ (n = 24)	$2,80 \pm 0,12$ (n = 33)
GSSG, мкмоль/л	$2,16 \pm 0,09$ (n = 24)	$2,15 \pm 0,09$ (n = 33)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей ПОЛ-АОС у больных сахарным диабетом 1-го типа и в контрольной группе русской популяции ($M \pm m$)

Показатель	Больные	Контрольная группа
ДК, мкмоль/л	$1,19 \pm 0,12^{**}$ (n = 26)	$0,52 \pm 0,08$ (n = 23)
МДА, мкмоль/л	$2,06 \pm 0,13$ (n = 26)	$1,94 \pm 0,11$ (n = 23)
Дв. св., у. ед.	$3,09 \pm 0,29^{**}$ (n = 26)	$1,51 \pm 0,18$ (n = 22)
КД и СТ, у. ед.	$0,66 \pm 0,14^*$ (n = 26)	$0,25 \pm 0,07$ (n = 22)
ОЛ, г/л	$7,63 \pm 0,52^{**}$ (n = 26)	$4,77 \pm 0,51$ (n = 19)
АОА, у. ед.	$15,42 \pm 0,97$ (n = 27)	$17,69 \pm 1,37$ (n = 23)
α -токоферол, мкмоль/л	$8,21 \pm 0,78$ (n = 27)	$6,73 \pm 0,31$ (n = 23)
Ретинол, мкмоль/л	$2,34 \pm 0,18$ (n = 27)	$2,39 \pm 0,14$ (n = 22)
СОД, у. ед.	$1,57 \pm 0,24$ (n = 24)	$1,43 \pm 0,04$ (n = 22)
GSH, мкмоль/л	$2,51 \pm 0,13$ (n = 24)	$2,90 \pm 0,14^*$ (n = 22)
GSSG, мкмоль/л	$2,16 \pm 0,09^{**}$ (n = 24)	$1,72 \pm 0,09$ (n = 22)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

липоперекисных соединений, усиливающих процессы дестабилизации клеточных мембран и субклеточных структур, и, следовательно, может оказывать негативное влияние на течение диабета у больных русской популяции. Кроме того, известно, что сами свободные радикалы могут способствовать развитию гипергликемии [8].

На фоне интенсификации ПОЛ наблюдалось напряжение АОС у больных сахарным диабетом 1-го типа русской популяции. У больных сахарным диабетом 1-го типа русской популяции в сравнении с контрольной группой русских изменялись показатели системы глутатиона: GSSG ($p < 0,001$), GSH ($p < 0,05$).

Повышение содержания GSSG и снижение

концентрации GSH у взрослых с сахарным диабетом 1-го типа русской популяции может оказывать неблагоприятное влияние на развитие и течение заболевания, так как известно, что основные протекторные функции глутатион выполняет в восстановленной форме.

У больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции в сравнении с контрольной группой бурят в механизмах антиоксидантной защиты принимали участие как ферментативные (СОД), так и неферментативные (АОА) механизмы. Так, активность СОД у бурят с диабетом была ниже на 23 % ($p < 0,01$), а АОА – выше на 31 % ($p < 0,001$) относительно контрольной группы бурят. Снижение супероксиддисмутаза-

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей ПОЛ-АОС у больных сахарным диабетом 1-го типа и в контрольной группе бурятской популяции ($M \pm m$)

Показатель	Больные	Контрольная группа
ДК, мкмоль/л	$0,78 \pm 0,06^*$ (n = 37)	$0,58 \pm 0,05$ (n = 31)
МДА, мкмоль/л	$1,73 \pm 0,12$ (n = 35)	$1,58 \pm 0,11$ (n = 31)
Дв. св., у. ед.	$2,13 \pm 0,14^*$ (n = 36)	$1,66 \pm 0,10$ (n = 31)
КД и СТ, у. ед.	$0,36 \pm 0,05$ (n = 36)	$0,30 \pm 0,07$ (n = 31)
ОЛ, г/л	$5,47 \pm 0,37$ (n = 35)	$5,22 \pm 0,37$ (n = 27)
АОА, у. ед.	$22,18 \pm 1,09^{**}$ (n = 37)	$14,36 \pm 0,73$ (n = 31)
α -токоферол, мкмоль/л	$6,24 \pm 0,33$ (n = 38)	$6,85 \pm 0,39$ (n = 31)
Ретинол, мкмоль/л	$2,30 \pm 0,16$ (n = 38)	$2,71 \pm 0,19$ (n = 31)
СОД, у. ед.	$1,27 \pm 0,04$ (n = 33)	$1,41 \pm 0,04^*$ (n = 30)
GSH, мкмоль/л	$2,80 \pm 0,13$ (n = 33)	$2,79 \pm 0,16$ (n = 32)
GSSG, мкмоль/л	$2,15 \pm 0,09$ (n = 33)	$2,03 \pm 0,15$ (n = 32)

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

ной активности и повышение АОА у больных бурятской популяции, скорее всего, связано с торможением цепного окисления липидов.

Таким образом, у больных сахарным диабетом 1-го типа русской и бурятской популяций в сравнении с контрольными группами русских и бурят механизмы защиты от активных форм кислорода отличались. Так, у больных сахарным диабетом 1-го типа русского происхождения включались внутриклеточные защитные механизмы — глутатионовая система на фоне активации липопероксидации. У больных сахарным диабетом 1-го типа бурятской популяции активизировалась супероксиддисмутаза и АОА на фоне менее выраженного накопления продуктов ПОЛ.

Полученные данные позволяют уточнить механизмы развития сахарного диабета, разработать наиболее эффективные и экономически оправданные программы по профилактике и лечению больных сахарным диабетом, особенно в регионе с неоднородным по национальному составу населением, а также помогут в изучении распространенности и прогнозировании течения заболевания.

ETHNIC SPECIFIC FEATURES OF DIABETES MELLITUS IN NATIONS OF PRIBAIKALJE

I.I. Dedov, L.I. Kolesnikova, T.P. Bardimova, S.A. Prokofiev, O.N. Ivanova

The paper presents the results of the study of genetic, metabolic, and clinical specific features of

diabetes mellitus in nations of Pribaikalie. Hypolipoperoxidation and activation of antioxidative defence are characteristic of Buryat population. It was determined that the rate of putative haplotype in the Buryat group is 2.5 times lower while the rate of protective haplotypes is considerably higher than in Europe populations.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум паблишинг, 2003. 456 с.
2. Kahn C.R. Atlas of DIABETES. Boston Massachusetts: Science Press, 2000. 205 pp.
3. Науменко С.Л., Кураева Т.Л. Эпидемиологическая характеристика сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков Калининградского региона // Сахарный диабет. 2004. 3. 8–13.
4. Williams G., Pickup J.C. Handbook of diabetes. UK: Blackwell Science, 2003. 242 pp.
5. Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Болотская Л.Л. Значение государственного регистра больных сахарным диабетом в развитии диабетологической службы // Сахарный диабет. 2002. 1. 28–31.
6. Murao S. Differences in the Contribution of HLA-DR and -DQ Haplotypes to Susceptibility to Adult- and Childhood-Onset Type 1 Diabetes in Japanese Patients / S. Murao, H. Makino, Y. Kaino et al. // Diabetes. 2004. 53. 2684–2690.
7. Миленякая Т.М., Бессмертная Е.Г., Болотская Л.Л. Ретинопатия у больных сахарным диабетом 1-го типа // Сахарный диабет. 2000. 1. 11–14.
8. West I.C. Radicals and oxidative stress in diabetes // Diabet Med. 2000. 17. 171–180.