Риск развития сахарного диабета 1 типа в популяции башкир (по данным HLA-генотипирования)

Ю.И. Сунцов, И.И. Дедов, О.В. Маслова, Л.Л. Болотская, Н.С. Шишкина, Е.А. Андрианова, В.П. Максимова, С.А. Прокофьев

ГУ Эндокринологический научный центр (дир.- акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа) – полигенное, многофакторное заболевание, в основе которого лежит развитие абсолютного инсулинодефицита вследствие аутоиммунной деструкции β-клеток поджелудочной железы.

Развитие СД 1 типа на 80% зависит от генетической предрасположенности [3]. Генетическая предрасположенность к СД 1 типа связана с наследованием определенных аллелей полиморфных генов, представляющих собой генетические маркеры СД 1 типа.

Наибольший вклад в предрасположенность к сахарному диабету принадлежит локусу IDDM1, отождествленному с генами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и определяющего 32% семейный риск развития СД 1 типа по сравнению с другими локусами предрасположенности [4]. Локус располагается на коротком плече 6-й хромосомы и подразделяется на 3 области (рис. 1), кодирующие молекулы I (A, B, C, TNF), II (DP, DQ, DR), III (21-OH, C-4, B, C2) классов. Гены этого региона определяют скорость отторжения кожного или другого тканевого трансплантата, а также осуществляют генетический контроль иммунного ответа и поддержание нормального гомеостаза.

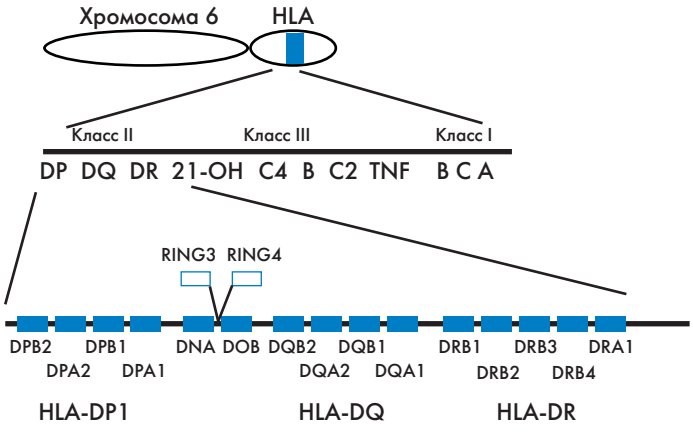


Рис.1. Строение HLA-локуса.

Изучение генов главного комплекса гистосовместимости в различных популяционных группах стали проводить более 30 лет назад [8]. Локусы предрасположенности к СД 1 типа вначале были определены как гаплотипы DR3 и DR4 серологическими методами, позднее с появлением молекулярно-генетических методов выявления HLA - специфичностей (генотипирование) было подтверждено, что гены HLA-DQ класса II являются наиболее вероятными генами-кандидатами на связь с СД 1 типа, ассоциация с риском развития СД 1 типа значительно выше, чем DR3 и DR4. Для генов DR и DQ характерен выраженный полиморфизм, то есть разнообразие аллельных вариантов. К настоящему времени известно 198 аллелей гена DRB1, 19 аллелей гена DQA1 и 35 аллелей гена DQB1 [1].

Задачей настоящего исследования является анализ риска развития СД 1 типа в популяции башкир, связанного с наличием предрасполагающих и протективных аллелей DQA1 и DQB1 генов HLA-системы.

Материалы и методы

Работа проводилась в рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» и является фрагментом проекта «Скрининг осложнений сахарного диабета и оценка эффективности лечебной помощи больным», проводимого совместно с фирмой «Ново Нордиск» (Дания). Обследована этническая группа башкир, больных СД 1 типа, которая включала 37 детей и 13 взрослых, из них мужчин – 21, женщин – 29. Контрольная группа башкир составила 57 человек. Средний возраст в группе обследования и контрольной группе не различался. Идентификация национальной принадлежности проводилась путем изучения родословной.

HLA генотипирование проводили методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции по трем генам DRB1, DQA1, DQB1 [6]. Относительный риск (OR) развития СД 1 типа вычисляли по методу Woolf [5]. Статистическую достоверность отличия OR от 1 (p) определяли по точному двустороннему критерию Фишера с поправкой на количество выявленных аллелей/гаплотипов.

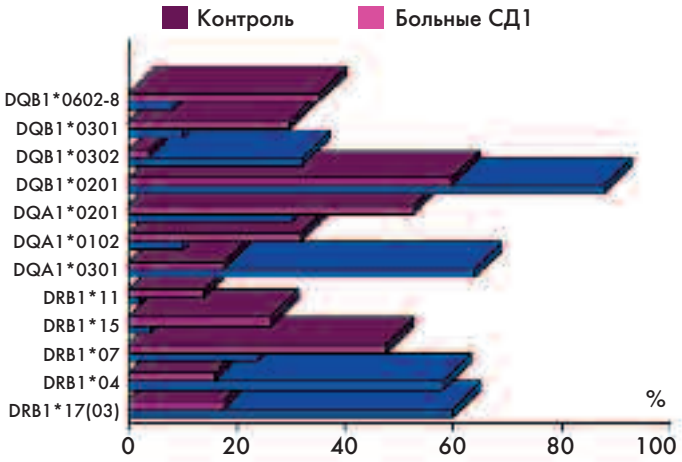


Рис. 2. Распространенность аллелей DRB1, DQA1, DQB1 в группе больных СД 1 типа и в группе контроля.

Результаты и их обсуждение

Исследование аллелей DRB1. При сравнительном анализе распространенности DRB1 аллелей среди башкир установлено (рис.2), что ее значения достоверно выше у больных СД 1 типа, чем в группе контроля без диабета, для DRB1*17(03) и DRB1*04. Так, показатели распространенности DRB1*17(03) составили у больных СД 1 типа 60,0%, в группе контроля 17,5% ($p \leqslant 0.001$) и DRB1*04 – 58% у больных, в группе контроля – 15,8% ($p \leqslant 0.001$). Достоверно реже у башкир, больных СД 1 типа, встречается аллель DRB1*15 – 4% у больных, в группе контроля – 26,3% ($p \leqslant 0.002$). Полученные данные не отличаются от данных других авторов, которые изучали эти аллели в таких национальных группах как русские, буряты, узбеки, арабы, корейцы [1,9,16]. Отмечено уменьшение распространенности DRB1*07 среди башкир, больных СД 1 типа (24% у больных и 47,4% в группе контроля, $p \leqslant 0.033$), DRB1*11 (2% у больных, в группе контроля 14%, $p \leqslant 0.039$) и DRB1*08 (0,0% у больных, в группе контроля 8,8%, $p \geqslant 0.062$).

При анализе показатели относительного риска (OR) развития СД 1 типа установлено, что для аллелей с высокой распространенностью среди больных СД 1 типа соответственно характерны его более высокие показатели – OR = 6,73 ($p \leqslant 0.001$) для аллеля DRB1*17(03) и OR = 7,0 ($p \leqslant 0.001$) для аллеля DRB1*04. Полученные данные указывают на ассоциацию этих аллелей с высоким риском развития СД 1 типа у башкир. Следует отметить, что DRB1*17 и DRB1*04 считаются маркерами предрасположенности к СД 1 типа в европеоидной и смешанной популяциях [1]. К последним относятся такие этнические группы, как узбеки, татары, бразильцы. Однако показатели OR развития СД 1 типа у башкир по указанным аллелям достоверно выше (рис. 3), чем в других популяциях, за исключением узбеков и арабов [1,9]. С учетом полученных значений относительного риска можно предполагать, что аллели DRB1*15 (OR=0,14, $p \leqslant 0.002$), DRB1*07 (OR=0,36, $p \leqslant 0.033$), DRB1*11 (OR=0,18, $p \leqslant 0.039$) обладают протективными свойствами в отношении развития СД 1 типа у башкир. Показатели OR данных аллелей в сравнении с другими популяционными группами существенно не отличаются. Полученное значение относительного риска OR=0,10 ($p \geqslant 0.062$) для аллеля DRB1*08 не было достоверным. Обращает на себя внимание тот факт, что при сравнении с ранее проведенными исследованиями аллель DRB1*08 достоверно ассоциировался с предрасположенностью к развитию СД 1 типа (OR=9,06, $p \leqslant 0.001$) только у татар [2].

Исследование аллелей DQA1. По результатам сравнительного анализа DQA1 аллелей (см. рис. 2) высокие показатели распространенности среди башкир, больных СД 1 типа, имели DQA1*0301 (64% у больных и 17,5% в группе контроля, $p \leqslant 0.001$) и DQA1*0501 (60% у больных, в группе контроля 38,6%, $p \geqslant 0.080$). Ее значения в группе больных СД 1 типа в сравнении с группой контроля значительно ниже для аллелей DQA1*0102 (10% у больных, в группе контроля 31,6%, $p \leqslant 0.014$), DQA1*0103 (6% у больных, в группе контроля 17,5%, $p \leqslant 0.091$), DQA1*0201 (30% у больных, в группе контроля 52,6%, $p \leqslant 0.046$). Башкиры имеют аналогичный с русскими, узбеками, болгарами характер распространенности аллеля DQA1*0201; исключение составляют буряты, у которых ее показатель выше у больных СД 1 типа [1,11].

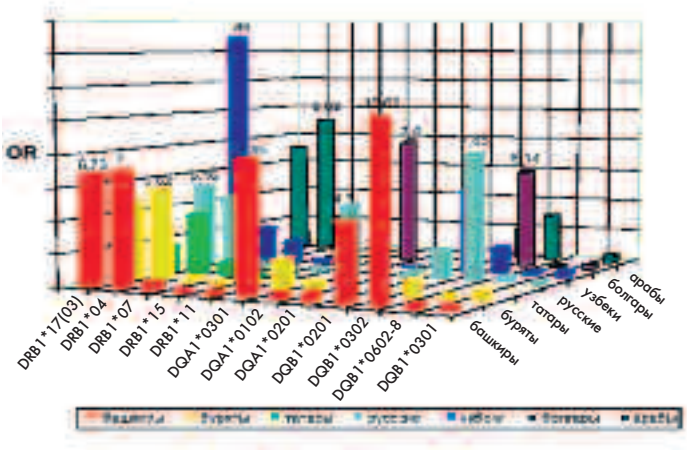


Рис. 3. Относительный риск развития СД 1 типа по аллелям DRB1, DQA1, DQB1 в различных популяционных группах.

Максимальное значение показателей относительного риска развития СД 1 типа соответствует DQA1*0301 аллелю (OR=7,95, p⩽0.001). Более высокое значение OR для DQA1*0301 свидетельствует об ассоциации этого аллеля с высоким риском развития СД 1 типа. В сравнении с ранее проведенным исследованием можно предполагать, что риск развития СД 1 типа по данному аллелю у башкир достоверно выше, чем в других этнических группах [1,11]; относительный риск для DQA1*0501 (OR=2,35, p⩾0.080) не был достоверным. Минимальное значение OR=0,26 (p⩽0.014) соответствует аллелю DQA1*0102. Относительный риск развития СД 1 типа для DQA1*0201 (см. рис. 3) в популяции башкир составил 0,39 (p⩽0.046), тогда как у бурят, тоже относящихся к монголоидной расе, указанный аллель рассматривается как предрасполагающий к развитию СД 1 типа [1].

Учитывая полученные данные, можно предполагать, что указанные аллели обладают протективными свойствами в отношении развития СД 1 типа. Различий в показателях OR для DQA1*0102, DQA1*0201 у башкир и европеоидов не наблюдается.

Исследование аллелей DQB1. При сравнительном анализе DQB1 аллелей (см. рис. 2) в популяции башкир наблюдались значительные различия в показателях распространенности аллелей DQB1*0201, DQB1*0301, DQB1*0302, DQB1*0602-8. Высокие ее значения в группе больных СД 1 типа отмечены для аллелей DQB1*0201 (88% у больных, в группе контроля – 59,6%, p⩽0.002) и DQB1*0302 (32% у больных, в группе контроля 3,5%, p⩽0.001), низкие для DQB1*0602-8 (8% у больных, в группе контроля 35,1%, p⩽0.002) и DQB1*0301 (10% у больных, в группе контроля – 29,8%, p⩽0.02). В других национальных группах (буряты, русские, узбеки, арабы) эти аллели имеют аналогичный характер распространенности [1, 9].

При сравнении показателей относительного риска развития СД 1 типа (см. рис. 3) максимальное значение OR=10,62 (p⩽0.001) отмечено для аллеля DQB1*0302. При таком повышении относительного риска этот аллель может рассматриваться как маркер, ассоциированный с высоким риском развития СД 1 типа. Учитывая результаты ранее проведенного исследования, можно предполагать, что башкиры имеют достоверно выше риск развития СД 1 типа по данному аллелю в сравнении с русскими, узбеками, бурятами, арабами, болгарами [1, 9, 11]. Положительную ассоциацию с развитием СД 1 типа имеет и DQB1*0201 с OR=4,66 (p⩽0.002). При сравнении полученного результата с данными других авторов можно предполагать, что у башкир по указанному аллелю риск развития СД

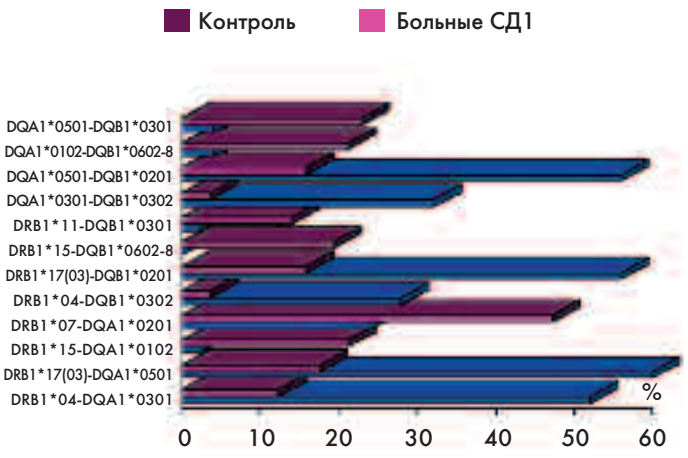


Рис. 4. Распространенность гаплотипов DRB1- DQA1, DRB1- DQB1, DQA1- DQB1 в группе больных СД 1 типа и в группе контроля.

1 типа достоверно выше, чем у бурят, тувинцев, русских, арабов, финнов, но ниже, чем у узбеков и греков [1, 7, 9, 12]. По данным R. Hermann и соавт., аллель DQB1* 0201 у венгров обладает протективными свойствами [14]. Минимальным среди значений относительного риска соответствовали OR=0,18 (p⩽0.002) для аллелей DQB1*0602-8 и 0,28 (p⩽0.02) для DQB1*0301, что свидетельствует о возможных их протективных свойствах в отношении риска развития СД 1 типа. R. Hermann и соавт. сообщают, что указанные аллели у финнов, венгров, греков также выполняют роль протекторов в отношении развития СД 1 типа [12].

Исследование гаплотипов HLA DRB1 – DQA1. При расчете показателей распространенности гаплотипов HLA DRB1 – DQA1 (рис.4) установлено, что в группе больных СД 1 типа HLA DRB1*04 – DQA1*0301 и DRB1*17(03) – DQA1*0501 имели ее значения достоверно выше,

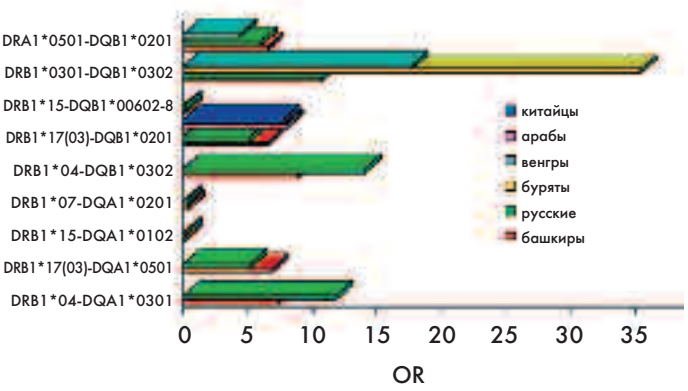


Рис. 5. Относительный риск развития СД 1 типа по гаплотипам DRB1- DQA1, DRB1- DQB1, DQA1- DQB1 в различных популяционных группах.

чем в группе контроля. HLA DRB1*04 – DQA1*0301 – 52% у больных, 12,3% в группе контроля (p≤0.001), DRB1*17(03) – DQA1*0501 - 60% у больных, 17,5% в группе контроля (p≤0.001). Для HLA DRB1*15 – DQA1*0102 и DRB1*07 – DQA1*0201 отмечены достоверно низкие показатели распространенности в группе больных СД 1 типа. DRB1*15 – DQA1*0102 – 2% у больных, в группе контроля 21,1% (p≤0.003), DRB1*07 – DQA1*0201 – 24% у больных, в группе контроля – 47,4% (p≤0.03).

Показатели относительного риска развития СД 1 типа для HLA DRB1*04 – DQA1*0301 и DRB1*17(03) – DQA1*0501 составили OR=7,28 и 6,73 (p≤0.001) соответственно. Сравнивая полученные данные с русской популяцией (рис. 5), можно предполагать, что риск развития СД 1 типа у башкир достоверно ниже по гаплотипу HLA DRB1*04 – DQA1*0301 (OR=11,81 для русских) и выше по HLA DRB1*17(03) – DQA1*0501 (OR=5,14 для русских) [5]. Минимальные значения относительного риска соответствуют HLA DRB1*15 – DQA1*0102 с OR=0,11 (p≤0.003) и DRB1*07 – DQA1*0201 с OR=0,36 (p≤0.03), что может указывать на протективные свойства этих гаплотипов в отношении развития СД 1 типа.

Исследование гаплотипов HLA DRB1 – DQB1. Сравнительный анализ показателей распространенности гаплотипов HLA DRB1 – DQB1 (см. рис. 4) показал, что достоверно выше ее значения в группе больных СД 1 типа для HLA DRB1*04 – DQB1*0302 и DRB1*17 – DQB1*0201. Так, DRB1*04 – DQB1*0302 составили 28% у больных, в группе контроля 3,5% (p≤0.001), DRB1*17(03) – DQB1*0201 – 56% у больных, в группе контроля 15,8% (p≤0.001).

Обращает внимание полное отсутствие в группе больных гаплотипа DRB1*15 – DQB1*0602-8 – 0% у больных, 19,3% в группе контроля (p≤0.001) и низкое значение распространенности DRB1*11 – DQB1*0301 – 2% у больных, 14% в группе контроля (p≤0.039). По данным M. Einas и соавт. гаплотипы DRB1*17(03) – DQB1*0201, DRB1*11 – DQB1*0301 имеют аналогичный характер распространенности в арабской популяции [9].

Для гаплотипа HLA DRB1*04 – DQB1*0302 (см. рис. 5) значение OR развития СД 1 типа составило 8,82 (p ⩽ 0.001), тогда как в европеоидной популяции этот показатель почти в 2 раза выше (OR=14,01 для русских) [5]. Можно предполагать, что по указанному гаплотипу риск развития СД 1 типа у башкир достоверно ниже, чем у русских, по HLA DRB1*17(03) – DQB1*0201 гаплотипу с OR=6,47 (p≤0.001) риск развития СД 1 типа у башкир достоверно выше, чем у европеоидов (OR=5,14 для русских), но ниже, чем у китайцев (OR=7,70) и арабов (OR=7,79) [9, 15]. Показатели относительного риска для HLA DRB1*15 – DQB1*0602-8 и DRB1*11 – DQB1*0301 составили OR=0,04 (p≤0.001) и OR=0,18 (p≤0.039) соответственно. Можно предполагать, что эти гаплотипы обладают протективными свойствами в отношении развития СД 1 типа у башкир.

Исследование гаплотипов HLA DQA1 – DQB1. Сравнительный анализ показателей распространенности гаплотипов HLA DQA1 – DQB1 (см. рис. 4) в популяции башкир показал, что достоверно выше ее значения в группе больных СД 1 типа, чем в группе контроля для HLA DQA1*0301 – DQB1*0302 и DQA1*0501 – DQB1*0201. Так DQA1*0301 – DQB1*0302 составили 32% у больных, в группе контроля – 3,5% (p≤0.001), DQA1*0501 – DQB1*0201 – 56% у больных, в группе контроля – 15,8% (p≤0.001). Достоверно ниже показатели распространенности у башкир, больных СД 1 типа, для HLA DQA1*0102 – DQB1*0602-8 и DQA1*0501 – DQB1*0301 гаплотипов. DQA1*0102 – DQB1*0602-8 составили 4% у больных, в группе контроля – 21,1% (p≤0.01), DQA1*0501 – DQB1*0301 – 4% у больных, в группе контроля – 22,8% (p≤0.007).

С высоким риском развития СД 1 типа в популяции башкир ассоциированы следующие гаплотипы (см. рис. 5): HLA DQA1*0301 – DQB1*0302 с OR=10,62 (p≤0.001) и DQA1*0501 – DQB1*0201 с OR=6,47 (p≤0.001). Сравнительный анализ с другими этническими группами позволяет предполагать, что риск развития СД 1 типа у башкир и русских одинаков по гаплотипу HLA DQA1*0301 – DQB1*0302, тогда как у бурят этот показатель в 3 раза выше [5]. Низкие значения относительного риска соответствуют гаплотипам HLA DQA1*0102 – DQB1*0602-8 с OR=0,19 (p≤0.01) и DQA1*0501 – DQB1*0301 с OR=0,17 (p≤0.007).

Исследование гаплотипов HLA DRB1 – DQA1 – DQB1. При расчете и сравнительном анализе показателей распространенности гаплотипов HLA DRB1 – DQA1 – DQB1, в частности HLA DRB1*04 – DQA1*0301 – DQB1*0302 и DRB1*17(03) – DQA1*0501 – DQB1*0201, отмечены высокие ее значения у больных СД 1 типа. Так, DRB1*04 – DQA1*0301 – DQB1*0302 составили 54% у больных, в группе контроля 15,8% (p≤0.001), DRB1*17(03) – DQA1*0501 – DQB1*0201 – 28% у больных, в группе контроля 3,5% (p⩾0.066).

Гаплотипу HLA DRB1*04 – DQA1*0301 – DQB1*0302 соответствует высокое значение относительного риска (OR=8,82, p≤0.001). При сравнительном анализе показателей относительного риска развития СД 1 типа по данному гап-

лотипу у башкир и тувинцев различия не были достоверными [7]. Для HLA DRB1*17(03) – DQA1*0501 – DQB1*0201 OR=5,97 при p⩾0.066.

Выводы

1. Генотипирование аллелей HLA – DRB1, HLA – DQA1, HLA – DQB1 в популяции башкир, больных СД 1 типа, и лиц без диабета позволило установить их значимость в отношении риска заболевания в этой этнической группе.

2. Достоверно более высокий риск развития СД 1 типа у башкир, как и в других этнических группах, ассоциирован с аллелями DRB1*04, DQA1*0301, DQB1*0302. Выявлены некоторые особенности в отношении аллеля DQA1*0201, который в популяции бурят обладает предрасполагающим характером, повышая риск развития СД 1 типа; у башкир аналогичных данных не получено.

3. Среди гаплотипов у башкир выявлены те же маркеры риска развития СД 1 типа, что и в других этнических группах. Наиболее высокий риск развития СД 1 типа в популяции башкир определяется гаплотипами DQA1*0301 – DQB1*0302, DRB1*04 – DQB1*0302 и DRB1*04 – DQA1*0301 – DQB1*0302. Башкиры в отличие от русских имеют достоверно более высокий риск развития СД 1 типа при наличии «классических» гаплотипов: DRB1*17(03) – DQA1*0501, DRB1*17(03) – DQB1*0201, DQA1*0501 – DQB1*0201.

Литература

1. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Зилов А.В. и др. // Сахарный диабет - 1998 - №1 - С. 19-21.
2. Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Аглямова А.Н., Еличева З.М., Хуснутдинова Э.К., Мустафина О.Е. // Сахарный диабет - 2005 - №1 - С. 2-4.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. // Сахарный диабет - М. - 2003 - С. 94-102..
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Щербачева Л.Н. // Сахарный диабет у детей и подростков - М. - 2002 - С. 56-69.
5. Зилов А.В., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Демидова И.Ю., Трофимов Д.Ю., Гуськова И.С., Дедов И.И. // Сахарный диабет - 1998 - №1 - С. 31-33.
6. Никонова Т.В., Дедов И.И., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Смирнова О.М., Дубинкин И.В. // Сахарный диабет - 2000 - №2 - С. 2-5.
7. Осокина И.В, Болдырева М.Н., Ширшина Р.К., Гуськова И.А., Богатова О.В., Грудакова Е.Г., Кабдулова Д.О., Алексеев Л.П. // Сахарный диабет - 2001 - №4 - С. 8-9.
8. Awata T., Kuzuya T., Matsuda A. et al. // Diabetologia – 1992 - Vol. 35 - P. 419-424.
9. Einas M. Al- Harbi, Hala Tamim, Abdul-Jabbar Abbassi et al. // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology - March 2004 - Vol. 11 - No.2 - P. 292-296.
10. Gillepie K.M, Gale E.A., Bingley P.J. // Diabetes – 2002 – Vol. 51 – P. 210-214.
11. Gavrilov D., Konstantinova M. et al. // Diabetologia – 1996 - Vol. 39 - Suppl.- P. A 79.
12. Hermann R, Bartsocas C.S., Soltesz G, Vazeou A, Paschou P, Bozas E et al. // Diabetes Metab Res Rev. – 2004 - Jul – Aug. - Vol. 20 (4) - P. 322-9.
13. Hermann R., Laine A.P., Veijola R., Vahlberg T., Simell S. et al. // Diabetologia – 2005 - Vol. 48 - P. 1766-1775.
14. Hermann R., Soltesz G., Mijovic C. et al. // Diabetologia – 1996 - Vol. 39 - Suppl.- P. A 80.
15. Huang H.S., Peng J.T., She J.Y et al. // Hum Immunol – 1995 - Vol. 44 (4) – P. 210-219.
16. Kawabata Y., Ilkegami H. et al. // Diabetes – 2002 – Vol. 51 – P. 545-551.