

УДК 616.379-008.64

ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

*М.Ю.Якушева**, *П.А.Сарапульцев**, *Н.Ю.Трельская***, *О.Г.Антупина*, *А.Н.Дмитриев****

* Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, ** МУ ГКБ № 40,

*** ГОУ ВПО УГМА Росздрава, Екатеринбург

Для выявления критериев предрасположенности к развитию сахарного диабета 2-го типа было обследовано методом дерматоглифики 63 больных с сахарным диабетом 2-го типа. Контрольную группу составили 63 человека без сахарного диабета, подобранных методом «направленного подбора» по возрасту, полу и национальности. Для обработки материала был использован метод многофакторного анализа, основанный на теории распознавания образов и дискриминантный анализ, основанный на принципах комитетов. В результате исследования выявлены особенности характера дерматоглифической картины у больных с сахарным диабетом 2-го типа, позволяющих осуществить отбор пациентов в группу повышенного риска по этому заболеванию.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ в современном мире насчитывается более 1 млн. больных с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, что в 5 раз больше, чем десятилетие назад [1]. Сахарный диабет, в структуре которого 85–90% приходится на СД 2-го типа [2], представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с широкой его распространенностью и системными осложнениями, приводящими к ранней инвалидизации и высокой смертности пациентов. В частности, сердечно-сосудистые заболевания, распространенность которых среди больных СД 2-го типа в 4 раза превышает популяционную, являются причиной смерти 70–80% больных [3, 4].

Высокий риск развития сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа, послужил основанием Американской кардиологической ассоциации причислить его к сердечно-сосудистым заболеваниям [5]. Столь выраженное неблагополучие может быть связано с негативным влиянием полигеннонаследуемых и вторичных нарушений обмена веществ, характерных для метаболического синдрома, из которых СД 2-го типа является важнейшей составляющей. На 65-й научной сессии Американской диабетической ассоциации, посвященной проблеме метаболического синдрома, была представлена гипотеза «тикающих часов», согласно которой риск развития «сердечно-сосудистых катастроф» закладывается гораздо раньше, чем диагностируется СД 2-го типа, а именно — на этапе обменных нарушений, свойственных метаболическому синдрому [22].

Поскольку риск развития сердечно-сосудистых катастроф закладывается еще на этапе нарушения толерантности к глюкозе, представляется важным поиск не только их предикторов, но и маркеров предрасположенности к СД 2-го типа.

Повысить эффективность существующих методов медицинской профилактики сахарного диабета можно за счет формирования достаточно компактной группы «повышенного риска», что требует разработки критериев для такого отбора.

Сахарный диабет относится к разряду мультифакторных заболеваний с наследственной предрасположенностью, возникновение которых происходит в результате сочетания генетической предрасположенности индивидуума с комплексом биологических и средовых факторов [7], причем, по мнению F.S.Facchini и соавт. [8], наследственности принадлежит ведущая роль в развитии СД.

Полигенный характер предрасположенности к развитию СД 2-го типа и влияние «разрешающих факторов» на его возникновение и развитие обуславливают гетерогенность как самого СД 2-го типа, так и его клинических проявлений. Поэтому, при разработке методики выявления критериев предрасположенности к развитию СД 2-го типа необходимо принципиальное разграничение в постановке задач: выявление обобщенных критериев предрасположенности ко всем разновидностям СД 2-го типа и выявление критериев предрасположенности к развитию тех или иных патогенетических механизмов заболевания, обуславливающих преобладание тех или иных его клинических проявлений и (или) осложнений.

Основной задачей проведенного исследования явилась разработка и апробация методики выявления обобщенных критериев генетической предрасположенности к развитию СД 2-го типа.

При разработке методики скрининг-тестирования, в частности выявления маркеров генетической предрасположенности к СД 2-го типа, необходимо руководствоваться соображениями практической ее приемлемости: 1) методика тестирования должна быть достаточно проста, эко-

номична, и не требовать для своей реализации дорогостоящего оборудования, реактивов и высоко квалифицированного персонала; 2) процедура обследования должна быть, по возможности, неинвазивна и необременительна для человека. Поэтому из известных в медицинской генетике маркеров, в наибольшей степени отвечающим вышеперечисленным условиям, был выбран характер папиллярных узоров на пальцах и ладонях (дерматоглифов).

Медицинская дерматоглифика существует с середины 20-х годов прошлого столетия, когда американские ученые Камминс и Мидло предложили название «дерматоглифика» для науки, занимающейся изучением кожных узоров, а в 1943 г. закрепили методологию дерматоглифических исследований в своей монографии [17]. Они же впервые высказали мысль о возможности диагностики заболеваний по кожным узорам, опубликовав сведения о признаках, сопровождающих некоторые хромосомные заболевания, в частности, болезнь Дауна.

В настоящее время дерматоглифика применяется для оценки генетической предрасположенности к различным заболеваниям, в том числе к наследственным [10]; онкологическим [11, 12], сердечно-сосудистым [13], профессиональным [14], инфекционным, в том числе туберкулёзу [15, 16], эпилепсии [17], сахарному диабету [18] и ювенильному сахарному диабету [19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 63 больных с сахарным диабетом 2-го типа. Контрольная группа была сформирована методом «направленного подбора» по признакам: возраст, пол, национальность. В соответствии с этими критериями к каждому больному по принципу «копия — пара» было подобрано 63 человека без сахарного диабета. У каждого из 126 включенных в исследование были получены дерматоглифические отпечатки.

Сбор отпечатков проводился по методу Т.Д.Гладковой [20] с помощью типографской краски. Расшифровка дерматоглифических признаков осуществлялась согласно Международной классификации [21]. Была проведена оценка 61 параметра, отражающего пальцевые (гребневой счет и тип узора на каждом пальце) и ладонные узоры (ладонный гребневой счет, наличие и расположение ладонных и осевых трирадиусов, направление главных ладонных линий А, В, С и D, величина угла atd, характер рисунков на тенаре и гипотенаре и в межпальцевых полях).

Для обработки материала был использован математический аппарат многофакторного анализа, в частности методы, основанные на теории распознавания образов [22]. В частности, был использо-

ван один из вариантов дискриминантного анализа, известный как способ «обучения с учителем».

Для решения задачи распознавания использовались алгоритмы дискриминантного анализа, основанные на принципах комитетов с логикой старшинства, комитетов большинства и методе потенциальных функций.

Для оценки информативности каждого признака, мера которой интерпретировалась как сила влияния факторов на возникновение заболевания, использовался метод, основанный на определении расстояний между «эталонными» значениями признаков выделенных классов. Для установления характера влияния каждого признака использовалась процедура вычисления частот встречаемости значений признаков в сравниваемых классах.

Решение всех этих задач проводилось с помощью пакета прикладных программ распознавания образов «КВАЗАР» [22], при участии В.С.Казанцева.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе математической обработки решался главный вопрос — является ли комплексная информация о 61 дерматоглифическом признаке достаточной для описания различий между группой больных с СД 2-го типа и контрольной. Наиболее надежные решающие правила, обеспечивающие на процедуре «экзамена» высокие результаты распознавания — 87,5% правильных ответов по группе «здоровые» и 100% по группе «больные СД 2-го типа», были получены при учете 12 наиболее информативных признаков с помощью алгоритма, основанного на принципах потенциальных функций. Тот факт, что для надежного распознавания потребовалась относительно небольшая их часть (12 из 61 исходного) свидетельствует о существовании значительных отличий в характере папиллярных узоров у лиц, заболевших и не заболевших СД 2-го типа.

Столь же высокие результаты распознавания были достигнуты и при использовании алгоритмов, основанных на принципах комитетов старшинства и комитетов большинства, что свидетельствует о различиях в дерматоглифическом фенотипе у больных с СД 2-го типа и обследованных без этой патологии. Полученные результаты подтверждают наличие генетической предрасположенности к СД 2-го типа, адекватным маркером которой является дерматоглифика.

На втором этапе математической обработки проводилась оценка информативности каждого признака.

В таблице приведены данные о 15 наиболее важных из них.

Далее был исследован характер связи каждого дерматоглифического признака и заболевания

Таблица

Наиболее информативные дерматоглифические признаки для оценки генетической предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа

Ранговое место	Наименование признака	Информативность в отн. ед.
1	Количество ладонных линий ПР	1,00
2	Количество ладонных линий ЛР	0,94
3	Направление главной ладонной линии В ПР	0,49
4	Ладонный гребневой счет ab ЛР	0,48
5	Ладонный гребневой счет ab ПР	0,44
6	Ладонный гребневой счет cd ЛР	0,42
7	Характер рисунка в зоне между 3 и 4 пальцами ПР	0,41
8	Характер рисунка на I пальце ЛР	0,39
9	Характер рисунка на IV пальце ЛР	0,38
10	Характер рисунка на IV пальце ПР	0,38
11	Характер рисунка на гипотенаре ПР	0,36
12	Направление главной ладонной линии А ЛР	0,31
13	Характер рисунка на I пальце ПР	0,31
14	Характер рисунка на гипотенаре ЛР	0,30
15	Направление главной ладонной линии С ПР	0,28

Примечание: ПР — правая рука; ЛР — левая рука.

СД 2-го типа. При оценке направленности действия признаков выявлено увеличение общего гребневого счета (отдельно для пальцев правой и левой руки) более 95, и суммарного гребневого счета (обеих рук), что согласуется с данными других исследователей [1]. Следует отметить и увеличение ладонного гребневого счета ab, bc, cd у пациентов с сахарным диабетом.

Анализ влияния особенностей каждого признака на вероятность развития СД 2-го показал, что она возрастает при количестве ладонных линий 6 и более (рис. 1); окончании главной ладонной линии В в 5 ладонном поле; ладонном гребневом счете ab от 27 до 32 и более 37 (рис. 2) и ладонном гребневом счете cd более 38; при отсутствии рисунка и при наличии петли с дополнительным трирадиусом (D) в зоне между 3 и 4 пальцами; при наличии ульнарной петли на 1 пальце; при наличии завитка и арки на 4 пальце; при наличии любых рисунков на гипотенаре; окончании главной ладонной линии А в 5 поле, линии С в поле 5 и 7 на правой руке и в поле 5 на левой.

Риск развития СД 2-го типа увеличивается при ширине ладонных линий более 1 мм, положении осевого трирадиуса промежуточном t¹ и боковом t^{1b} положении осевого трирадиуса, при редукции ладонного трирадиуса С, наличии петли в ладонной зоне между 1 и 2 пальцами, петли с дополнительным трирадиусом в зоне между 4 и 5 пальцами, окончании главной ладонной линии D в 7 поле, наличии завитка на 3 пальце, при II и III типе расположения ладонных линий на правой руке и I типе расположения на левой руке.

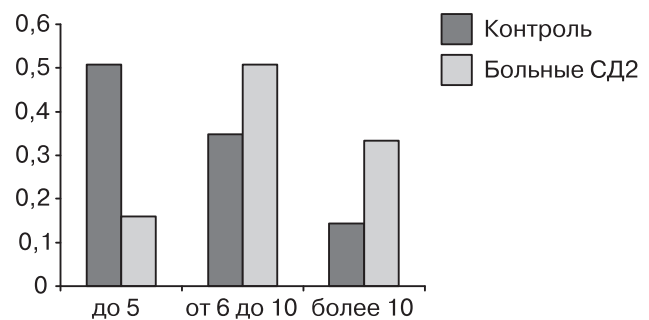


Рис. 1. Количество ладонных линий ПР

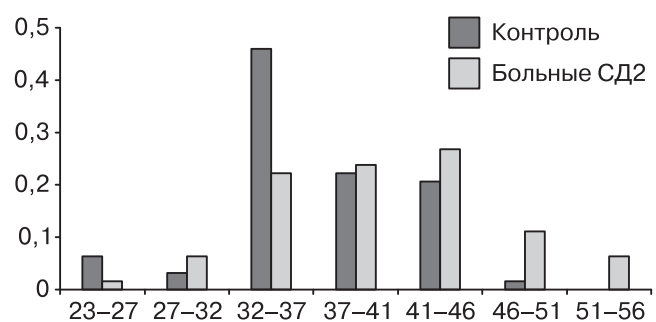


Рис. 2. Ладонный гребневой счет ab ПР

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженных особенностей в характере дерматоглифической картины у людей, заболевших СД 2-го типа.

ВЫВОДЫ

1. Выявленные особенности характера дерматоглифической картины у больных с СД 2-го типа свидетельствуют о наличии генетической пред-

расположенности к этому виду патологии, надежным маркером которой являются дерматоглифы.

2. Разработанная методика, основывающаяся на анализе дерматоглифической картины, позволяет выявить обобщенные критерии генетической предрасположенности к развитию СД 2-го типа.

3. Апробация предложенной методики показала, что выработанные в ходе исследования решающие правила позволят при проведении профосмотров населения осуществлять отбор пациентов в группу «повышенного риска» по СД 2-го типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Эпидемиология сахарного диабета / Сахарный диабет. Руководство для врачей.— М.: Универсум Паблишинг, 2003.— С. 75–93.
2. Аметов А.С., Мельник А.В. Инсулин гларгин (Лантус) в управлении сахарным диабетом 2-го типа // РМЖ.— 2005.— Т. 13, № 28.— С. 1918–1923.
3. Глинкина И.В. Лечение нарушений липидного обмена при сахарном диабете 2-го типа // Лечащий врач.— 2006.— № 2.— С. 28–32.
4. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа // Кардиология.— 2002.— Т. 42, № 4.— С. 73–77.
5. Grundy S.M. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for Health-care professionals from the American Heart Association // Circulation.— 1999.— Vol. 100.— P. 1134–1146.
6. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association.— San Diego, California, 2005.— June 10–14.
7. Fang Z.Y., Prins J.B., Marwick T.H. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications // Endocrine Reviews.— 2004.— Vol. 25.— P. 543–567.
8. Facchini F.S., Hua N., Abbasi P., Reaven G.M. Insulin resistance as a predictor of age diseases // J. Clin. Endocrinol. Metab.—2001.— Vol. 86.— P. 3574–3578.
9. Cummins H., Midlo Ch. Finger prints, palm and soles /An introduction to dermatoglyphics.— Philadelphia, 1961.— 307 p.
10. Бочков Н.П., Буланов А.Г., Бураковский Г.Г. Количественный дерматоглифический метод диагностики болезни Дауна // Вопр. охраны материнства и детства.— 1972.— № 6.— С. 8–12.
11. Полухов А.М., Колодченко В.П., Рудакова Н.И. Пальцевые и ладонные дерматоглифы у больных сердечно — сосудистыми заболеваниями и раком // Геронтология и гериатрия.— Киев, 1977.— С. 146–150.
12. Ciovirmache M., Dimitriu L., Mogos I. et al. Dermatoglyphics in thyroid cancer // Rev. Roum. Med. Endocrinol.— 1986.— Vol. 24, № 3.— P. 171–183.
13. Тихонов А.В. Использование дерматоглифов и групп крови в качестве генетических маркеров при диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / Атеросклероз, ИБС: диагностика и реабилитация больных.— Новосибирск, 1979.— С. 98–100.
14. Ползик Е.В., Шеметова М.В., Якушева М.Ю., Казанцев В.С. Особенности дерматоглифики у больных профессиональным пылевым бронхитом. // Генетика.— 1999.— Т. 35, № 10.— С. 1–5.
15. Нечаева О.Б., Ползик Е.В., Якушева М.Ю., Казанцев В.С. Дерматоглифика у больных разными формами туберкулеза органов дыхания. // Цитология и генетика.— 1996.— Т. 30, № 6.— С. 65–69.
16. Ходзицкая В.К., Зосимов А.Н. О взаимосвязи показателей дерматоглифики и клеточного иммунитета у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции // Пробл. туберкулеза.— 1993.— № 5.— С. 32–35.
17. Харитонов Р.А., Козлова А.И. Исследование дерматоглифических признаков для диагностики и прогноза эпилепсии // Журн. невропатол. и психиатр. им. Корсакова.— 1985.— Т. 85.— С. 861–867.
18. Боднар П.Н., Бортничук С.И. Дерматоглифика при сахарном диабете // Врач. дело.— 1977.— № 12.— С. 78–79.
19. Хамраева Ф.А., Хамраева Н.А. Дерматоглифика при ювенильном сахарном диабете // Педиатрия.— 1985.— № 2.— С. 12–15.
20. Гладкова Т.Д. Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека.— М.: Наука.— 1966.— 151 с.
21. Penrose L.S. Memorandum on dermatoglyphic nomenclature // Birth. defects: Orig. Article Series.— 1968.— Vol. 4, № 3.— P. 1–13.
22. Казанцев В.С. Задачи классификации и их программное обеспечение / Пакет КВАЗАР.— М.: Наука, 1990.— 136 с.

Поступила в издательство 20.12.2007 г.
Рецензент А.П.Щербо.