

## ВОЗРАСТ МАНИФЕСТАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА. РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ

Атраментова Л. А., Барбул О. П.<sup>1</sup>

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков;  
<sup>1</sup>Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

Предупреждение болезней с наследственным компонентом базируется на знании того, какие изменения генетического материала их вызывают. Работа современных медико-генетических центров направлена на предупреждение заболеваний в основном хромосомной и генной природы, проявляющихся в пороках развития и катастрофических нарушениях метаболизма [1, 2]. Эти заболевания, как правило, проявляются при рождении или в раннем детстве. Мероприятия по снижению числа таких болезней основаны на пренатальной диагностике и элиминации дефектных эмбрионов, при этом большие надежды возлагаются на генную терапию.

Генетическое прогнозирование при хронических заболеваниях с наследственным предрасположением и поздним возрастом манифестации ещё не вошло в повседневную медицинскую практику, хотя его необходимость уже назрела. В отличие от хромосомных и генных болезней, хронические заболевания с наследственным предрасположением встречаются практически во всех семьях. Одно из таких заболеваний — сахарный диабет (СД). Для предупреждения СД — болезни со сложным типом наследования, приёмы, используемые в современных медико-генетических центрах, не адекватны реша-

емой задаче поскольку не обнаружены все гены, не изучены все метаболические пути, нарушение которых приводит к данному заболеванию.

В профилактике заболеваний полигенной природы общепринятым, хотя и не выполняемым на практике, условием является своевременное выявление лиц с высокой наследственной предрасположенностью и предупреждение заболевания путём целенаправленных профилактических мероприятий (диета, образ жизни и др.). В настоящее время идёт интенсивный поиск генов-кандидатов и молекулярных маркёров СД [3]. Учитывая полигенный характер СД [3, 4], возлагать надежды на существование надёжного маркёра пока не приходится. Тем не менее, существуют предикторы, указывающие на принадлежность индивида к группе повышенного риска по диабету. Общим для всех заболеваний с генетическим компонентом является наличие поражённых родственников [5]. Дополнительными предикторами предрасположенности к СД являются индекс массы тела, нарушенная толерантность к глюкозе и др. [6]. Учёт этих показателей сужает круг лиц с высокой подверженностью. Риск заболевания СД прямо пропорционален степени родства с больным индивидом. Фактора-

ми, модифікуючими ризик, являються пол і вік — найбільш доступні для урахування і при цьому вповні інформативні показники. Вік манифестації (ВМ) СД має діагностичне і прогностичне значення [6]. Цьому показнику властива також закономірність, проявляючись в ефекті антиципації — більш ранньому початку захворювання в молодших поколіннях

порівняно з старшими [7]. Всі ці властивості віку манифестації захворювання дають підставу виставляти його кандидатом на роль генетички значимого предиктора захворювання.

Метою даного дослідження було проведення кореляційного і регресійного аналізу родичів за віком манифестації у них цукрового діабету.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Збір генеалогічного матеріалу проведений в клініці ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», г. Харків.

Генеалогічна інформація зібрана у 170 хворих СД. 40 осіб в віці від 17 до 36 років мали діагноз СД 1 типу, 130 осіб в віці від 27 до 69 років були хворі СД 2 типу.

Інформація про вік манифестації СД була у 107 родичів. Розподіл ВМ СД (аналіз виконаний методом Колмогорова-Смирнова) у всіх групах відповідав закону Гауса, що дозволило застосувати параметричний регрес-

ійний аналіз. Розраховані коефіцієнти кореляції Пірсона ( $r$ ) по ВМ СД між батьками і дітьми в парі мати-дочка, мати-син, батько-дочка і батько-син. Через нерівну кількість родичів пари уникнути зміщення для пар без позначення статі одного або обох родичів розраховані середні взважені коефіцієнти кореляції. Розраховані коефіцієнти регресії  $a$  і  $b$ , складені рівняння регресії. Рівність рядів розподілів оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$ . Перевірка статистичних гіпотез проведена на рівні значимості 0,05 [8].

## РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кількість чоловіків (51) і жінок (56) в поколінні пробандів значимо не відрізнялася від співвідношення 1:1, а в батьківському поколінні хворих жінок було майже в три рази більше, ніж хворих чоловіків (79:28), що викликано більш частим відсутнім інформації про батьків, ніж про матерів.

У 40% пробандів один або обидва батьки були хворі СД. 60% пробандів походило з здорових в відношенні СД сімей. В сім'ях, де хворі хоча б один з батьків, ймовірність розвитку СД у дитини становить 35%, що значно вище прийнятого в медико-генетичкому консультованні порогового високого генетичкого ризику (20%) [9].

Зв'язок між родичами за віком манифестації СД описується позитивним пірсоновским коефіцієнтом кореляції в інтервалі  $r = 0,29 \div 0,61$

(табл. 1). В генетичкому аналізі кількісних неперервних ознак коефіцієнт кореляції між родичами використовується для знаходження показателя спадковості. Якщо ознака має стопроцентну спадковість, то найбільш можливий коефіцієнт кореляції між родичами першого ступеня рівняється коефіцієнту родства, тобто в нашому випадку 0,5. В допущенні, що міжіндивідуальні відмінності за віком манифестації СД визначаються тільки генотипом, можна отримати найбільш можливе значення показателя спадковості, що представляє собою удвоєний коефіцієнт кореляції в парі батько-дитина [10].

Розрахований коефіцієнт кореляції свідчить про більшій схожості дітей з матір'ю, ніж з батьком. Логічним попереднім висновком є закло-

**Коэффициенты корреляции по возрасту манифестации  
сахарного диабета у родственников**

Родственные пары	n	$r \pm s_r$	p
Мать—дочь	39	$0,61 \pm 0,22$	$< 0,01$
Мать—сын	40	$0,29 \pm 0,14$	$< 0,01$
Отец—дочь	17	$0,49 \pm 0,46$	$> 0,05$
Отец—сын	11	$0,54 \pm 0,87$	$> 0,05$
Мать—потомок	79	$0,51 \pm 0,09$	$< 0,001$
Отец—потомок	28	$0,46 \pm 0,32$	$> 0,05$
Родитель—дочь	56	$0,56 \pm 0,15$	$< 0,001$
Родитель—сын	51	$0,46 \pm 0,14$	$< 0,01$
Родитель—потомок	107	$0,50 \pm 0,07$	$< 0,001$

Примечание.  $r \pm s_r$  — коэффициент корреляции и его статистическая ошибка, p — уровень значимости.

чение о том, что механизм, обуславливающий это сходство, лежит в области взаимодействия мать—плод и в неядерной наследственности.

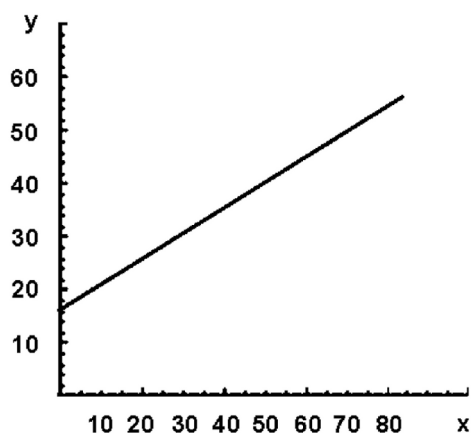


Рис. 1. Линия регрессии возраста манифестации сахарного диабета (по оси x — возраст манифестации СД у родителя, по оси y — возраст манифестации СД у потомка).

Статистически значимые коэффициенты регрессии (табл. 2) можно использовать для прогноза возраста манифестации заболевания у потомка по родителю. Эта связь, графически представленная на рис. 1,

описывается уравнением линейной регрессии [11]:

$$y = 0,53x + 13,4$$

где  $y$  — возраст заболевания потомка,  $x$  — возраст заболевания родителя.

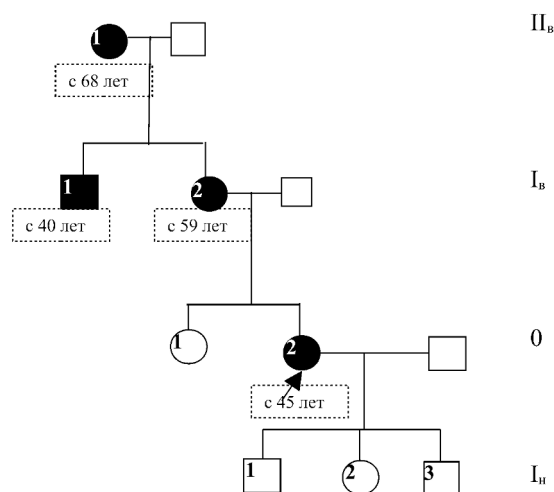


Рис. 2. Родословная больной Н. 58 лет. (стрелкой обозначен пробанд, чёрные значки — сахарный диабет, 0 — поколение пробанда, I<sub>в</sub> и II<sub>в</sub> — восходящие, I<sub>н</sub> — нисходящее поколения).

По родословной, больной Н. представленной на рис. 2 сделаем прогноз для по-

томков пробанда. Сахарный диабет 2 типа в этой родословной встречается в трёх поколениях. В двух ядерных семьях заболевание у потомка началось раньше, чем у родителя, что, как показали наши предыдущие исследования, имеет место в 70–90% вертикально связанных родственных пар и составляет в среднем 12,7 лет. Пробанду (0/2) на момент обследования было 58 лет, диабет у неё диагностирован в 45 лет. У пробанда есть

здоровые дети: сыновья в возрасте 33 и 26 лет ( $\Pi_{\text{H}}/1$  и  $\Pi_{\text{H}}/3$ ) и тридцатилетняя дочь ( $\Pi_{\text{H}}/2$ ). Рассчитав с помощью уравнения регрессии  $y = bx + a$  и подставив коэффициенты из табл. 2, находим, что средний возраст манифестации СД при его унаследовании составляет около 37 лет. Если пользоваться специальными коэффициентами регрессии, то более точный возраст манифестации для сына составит 40 лет.

Т а б л и ц а 2

**Коэффициенты регрессии по возрасту манифестации сахарного диабета у родственников**

Родственные пары	n	$b \pm s_b$	p	$a \pm s_a$	p
Мать—дочь	39	$0,60 \pm 0,14$	$< 0,001$	$10,0 \pm 7,31$	$> 0,05$
Мать—сын	40	$0,32 \pm 0,23$	$> 0,05$	$25,7 \pm 9,77$	$< 0,01$
Отец—дочь	17	$0,45 \pm 0,27$	$> 0,05$	$17,3 \pm 13,46$	$> 0,05$
Отец—сын	11	$0,57 \pm 0,30$	$> 0,05$	$6,6 \pm 14,29$	$> 0,05$
Мать—потомок	79	$0,52 \pm 0,13$	$< 0,001$	$14,0 \pm 5,67$	$< 0,01$
Отец—потомок	28	$0,51 \pm 0,20$	$< 0,001$	$12,61 \pm 0,95$	$> 0,05$
Родитель—дочь	56	$0,53 \pm 0,15$	$< 0,001$	$12,5 \pm 6,41$	$< 0,01$
Родитель—сын	51	$0,51 \pm 0,19$	$> 0,05$	$12,9 \pm 7,96$	$> 0,05$
Родитель—потомок	107	$0,53 \pm 0,12$	$< 0,001$	$13,4 \pm 5,06$	$< 0,001$

П р и м е ч а н и е. n — количество родственных пар,  $b \pm s_b$  и  $a \pm s_a$  коэффициенты регрессии и их статистические ошибки, p — уровень значимости.

Поскольку самый высокий риск имеют родственники пациента первой степени родства, важно оценить, достигли они возраста манифестации заболевания или нет, перешли критический возраст манифестации заболевания или нет. Как показали наши

исследования ранее, при наследовании СД развитие заболевания у потомка происходит в среднем на 13 лет раньше, чем у родителя [7]. Это даёт возможность обнадёжить семью в случае, если потомок остался здоровым, перейдя критический возраст [12].

## ВЫВОДЫ

1. Рассчитанный коэффициент корреляции свидетельствует о большем сходстве потомков с матерью, чем с отцом: механизм, обуславливающий это сходство, лежит в области взаимодействия мать-плод и в неядерной наследственности.

2. Прогноз для потомков пробанда по возрасту заболевания можно составить, ис-

пользуя специальные коэффициенты регрессии.

3. Сравнив возраст родственников пациента первой степени родства с возрастом возможной для них манифестации заболевания, можно обнадёжить семью или принять срочные меры по профилактике заболевания.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Барилляк І. Р. Генетичний моніторинг як етап розвитку медичної генетики [Текст] // зб. наук. праць. — К., 1999. — Вип. 8. — С. 13–19.
2. Лукьянова Е. М. Современные возможности пренатальной диагностики врожденной патологии плода [Текст] / Е. М. Лукьянова // Перинатол. та педіат. — 1999. — № 1. — С. 5–7.
3. Beale E. G. PCK1 and PCK2 as candidate diabetes and obesity genes [Text] / E. G. Beale, B. J. Harvey, C. Forrest // Cell. Biochem. Bioph. — 2007. — Vol. 48, № 2–3. — P. 89–95.
4. Генетический анализ структуры предрасположения к сахарному диабету. Сообщение III. генетическая гетерогенность сахарного диабета с разным возрастом начала заболевания [Текст] / А. С. Сергеев, Н. Б. Керимы, А. Г. Мазовецкий [и др.] // Генетика. — 1986. — Т. 22, № 2. — С. 328–335.
5. Гинтер Е. К. Медицинская генетика [Текст] / Е. К. Гинтер. — М.: Медицина, 2003. — 448 с.
6. Балаболкин М. И. Диабетология [Текст] / М. И. Балаболкин. М.: Медицина, 2000. — 675 с.
7. Атраментова Л. А. Антиципация при наследовании сахарного диабета [Текст] / Л. А. Атраментова, О. П. Барбул // Медицина сегодня и завтра. — 2009.
8. Armitage P. Statistical methods in medical research [Text] / P. Armitage, G. Berry // 3<sup>rd</sup> ed. Blackwell Scientific Publications. — 1994. — 620 p.
9. Козлова С. И. Основы медико-генетического консультирования. Перспективы медицинской генетики [Текст] // Под ред. И. Бочкова. — М.: «Медицина», 1982. — 400 с.
10. Фолконер Д. С. Введение в генетику количественных признаков [Текст] / Д. С. Фолконер. — М.: «Агропромиздат», 1985. — 486 с.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика [Текст] / С. Гланц. — М.: «Практика», 1999. — 459 с.
12. Ижевская В. Л. Биоэтические проблемы в генетике человека [Текст] / В. Л. Ижевская, В. И. Иванов // Многоликость современной генетики человека. — Уфа: Гилем, 2000. — С. 277–295.

## ВІК МАНІФЕСТАЦІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ. РЕГРЕСІЙНИЙ АНАЛІЗ

Атраментова Л. О., Барбул О. П.<sup>1</sup>

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського АМН України», м. Харків;  
<sup>1</sup>Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Високий ризик виникнення цукрового діабету мають родичі пацієнта першого ступеня споріднення. Для генетичного консультування та оцінки можливого віку маніфестації захворювання у родичів пацієнта можна скористатися коефіцієнтом кореляції та рівнянням регресії, які були розраховані в даній роботі.

К л ю ч о в і с л о в а: цукровий діабет, вік маніфестації, кореляція, регресія.

## ВОЗРАСТ МАНІФЕСТАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА. РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ

Атраментова Л. А., Барбул О. П.<sup>1</sup>

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», г. Харьков;  
<sup>1</sup>Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

Высокий риск возникновения сахарного диабета имеют родственники пациента первой степени родства. Для генетического консультирования и оценки возможного возраста манифестации заболевания у родственников пациента можно воспользоваться коэффициентом корреляции и уравнением регрессии, которые были рассчитаны в данной работе.

К л ю ч е в ы е с л о в а: сахарный диабет, возраст манифестации, корреляция, регрессия.

## AGE OF DIABETES MELLITUS MANIFESTATION. REGRESSION ANALYSIS

L. A. Atramentova, O. P. Barbul<sup>1</sup>

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the AMS of Ukraine», Kharkiv;  
<sup>1</sup>V. Karazin National University, Kharkiv

First-degree relatives of a diabetic patient run a high risk of being afflicted with diabetes mellitus. For genetic estimation and evaluation of a possible age of diabetes mellitus manifestation in a patient's relatives it is worthwhile using a correlation coefficient and a regression equation, which were worked out in the present study.

K e y w o r d s: diabetes mellitus, age of manifestation, correlation, regression.