

Л.Л. Явловская, Э.К. Хуснутдинова, Н.Ф. Анисимова, В.И. Лазаренко

ГИПОТЕЗА РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ У ЯКУТОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

УДК 575.113.1:616.379-008.64(=512.157)

Представлены результаты обследования больных диабетической ретинопатией (ДР) при сахарном диабете 2-го типа, этнических якутов в 3-м поколении, постоянно проживающих в районах Лено-Амгинского междуречья, зарегистрированных в государственном регистре СД РС (Я).

Предполагается, что развитие ДР при СД 2 у этнических якутов обусловлено тем, что генетические (внутренние) факторы, участвующие в метаболизме липидов и углеводов, воспалительном процессе и окислительном стрессе, под воздействием факторов риска внешней среды и гормональной экспрессии в определенный возрастной период, преимущественно в мено- и андропause, вызывают метаболические нарушения и окислительный стресс с энергетическим дефицитом в клетках при активном расщеплении АТФ. Дальнейшее хроническое течение воспалительного процесса и генерализованный окислительный стресс приводят к атерогенному повреждению сосудистой стенки, вызывая патологические изменения, характерные для ДР.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сахарный диабет 2 типа, полиморфные варианты генов, якуты, гипотеза.

The authors reported the results of the examination of patients with diabetic retinopathy (DR) at type 2 diabetes mellitus (DM), ethnic Yakuts, permanently residing in the areas of the Leno-Amga interfluvium to the third generation, registered in the state register of the SD of the RS (Ya).

It is assumed that the development of DR at type 2 diabetes in ethnic Yakuts is due to the fact that the genetic (internal) factors involved in the metabolism of lipids and carbohydrates, the inflammatory process and oxidative stress, under the influence of environmental risk factors and hormonal expression in a certain age period, mainly in menopause and andropause, cause metabolic disorders and oxidative stress with an energy deficit in cells with active cleavage of ATP. Further chronic course of the inflammatory process and generalized oxidative stress lead to atherogenic damage of the vascular wall, causing pathological changes inherent to DR.

Keywords: diabetic retinopathy, type 2 diabetes mellitus, polymorphic variants of genes, Yakuts, hypothesis.

20 декабря 2006 г. на 61-й Генеральной Ассамблее ООН была принята резолюция ООН, в которой впервые за всю историю ООН было заявлено о всемирной угрозе неинфекционного хронического заболевания – сахарного диабета (СД) и осложнений, влекущих за собой как высокую опасность для здоровья всех наций, так и колоссальные экономические потери. Приоритетом национальных систем здравоохранения в мире является снижение слепоты от диабета на 1/3.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость СД удваивается каждые 10-15 лет. Ежегодно более 800 тыс. случаев ДР регистрируются впервые, большее число из них – пациенты с СД 2-го типа (СД 2) [12]. Ежегодно во всех странах мира теряют зрение до 40 000 больных [6, 7]. Реальные темпы роста заболеваемости многократно превосходят эти данные, что позволяет определить СД как крупнейшую неинфекционную пандемию [15].

Основу патогенеза ДР составляют

генетические, метаболические, гемодинамические, биохимические, иммунологические факторы [1, 2, 5, 9-11, 13, 14]. До настоящего времени патогенез ДР и СД 2-го типа полностью не изучен вследствие их длительного и бессимптомного течения. Одновременно обсуждается вопрос ДР как естественного результата развития диабетических изменений в сетчатке [3]. Вопросы этиологии, клинических проявлений, наследственных и генетических особенностей, профилактики и прогнозирования ДР у больных СД 2 остаются не изученными в полном объеме, в том числе в отдельных этнических группах [8, 9]. В настоящее время медицинская генетика в офтальмологии приобретает все большее значение как фундаментальная наука, объясняющая этиологию, патогенез, клинический полиморфизм мультифакториальных заболеваний и обеспечивающая разработку методов профилактики и лечения наследственных болезней. Генетически обусловленные заболевания глаз играют значительную роль в формировании всего спектра наследственной патологии в различных популяциях. При этом их доля составляет 30-46% случаев, а в странах Саудовской Аравии достигает 84%.

В Республике Саха (Якутия) с 1960 по 2003 г. отмечали 5-кратное увеличение заболеваемости СД 2-го типа, преимущественно у коренного населения. Наибольшую долю (до 57%) больных

СД 2 составляют якуты трудоспособного возраста 41-60 лет, лица старше 60 лет – 33%. Результаты популяционных исследований указывают на сравнительную генетическую однородность якутов (сахара) по «Tat» С-аллелю Y-хромосомы, давностью 6100 ± 940 лет [4].

Цель работы – исследование клинико-генетических аспектов диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа у якутов для разработки гипотезы развития заболевания.

Материал и методы исследования. В условиях экспедиции обследованы коренные жители – якуты, постоянно проживающие в 5 районах Лено-Амгинского междуречья Центральной Якутии (Мегино-Кангаласский, Чурапчинский, Таттинский, Амгинский, Усть-Алданский), где преобладает этническая группа якутов – свыше 97% от общего населения данной территории. По данным переписи 2010 г., население Республики Саха (Якутия) составили 958 тыс чел., из них доля сельского населения – 35,9%, а в исследуемых районах – 25,3%, т.е. 70,5% от всего сельского населения республики. Наиболее крупным по численности населения является Мегино-Кангаласский район – 8%.

В работе использованы собственные данные скрининга ретинопатии у якутов Лено-Амгинского междуречья, проведенного в ходе экспедиционных выездов в исследуемые районы, результаты офтальмологических, рео-

ЯВЛОВСКАЯ Любовь Леонидовна – д.м.н., Якутская республиканская офтальмологическая больница МЗ Республики Саха (Якутия), allu88@mail.ru; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., член-корр. АН Республики Башкортостан, проф., врио директора Института биохимии и генетики УНЦ РАН; **АНИСИМОВА Надежда Федоровна** – врач офтальмолог ЯРОКБ; **ЛАЗАРЕНКО Виктор Иванович** – д.м.н., проф. «КГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

графических, морфометрических, клинико-генеалогических и генетических методов, лазерной коагуляции сетчатки с последующей разработкой гипотезы развития ДР у якутов.

Выборка пациентов исследуемых групп сформирована из 1500 якутов, постоянно проживающих в сельских районах Лено-Амгинского междуречья Республики Саха (Якутия).

Основную группу исследования составили 129 больных ДР при СД 2, этнические якуты в 3-м поколении, постоянно проживающие в районах Лено-Амгинского междуречья и зарегистрированные в государственном регистре СД РС (Я). Поиск наследственной отягощенности к ДР при СД 2 проведен у 432 пациентов, состоящих в родстве с больными ДР. У 78 больных ДР при СД 2 типа проведены генетические исследования. Лазерная коагуляция проведена 57 больным, реографические исследования бассейна ВСА и интраокулярных сосудов – у 40 больных.

Контрольная группа сформирована из 162 практически здоровых лиц старше 40 лет, этнических якутов, проживающих в идентичной среде, не состоящих в родстве с больными или другими членами исследуемой группы до 3-го поколения, без клинико-лабораторных признаков сахарного диабета и отягощенного семейного анамнеза по ретинопатии и СД, с наличием биаллельного маркера «Tat» C – аллеля Y-хромосомы.

В обеих группах преобладали женщины старше 50 лет, якутки в 3-м поколении. В группе исследования отмечали повышенный ИМТ, гипергликемию и артериальную гипертензию ($p \leq 0,05$). Все пациенты были осмотрены офтальмологом с проведением визометрии, тонометрии, офтальмоскопии, дополнительно обследованы эндокринологом и нейрогенетиком.

Выделение образцов ДНК проведено в ФГНУ «НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова» АН Республики Саха (Якутия). Генотипирование полиморфных вариантов генов проведено совместно с отделом нейрогенетики Национального института неврологических заболеваний (NINDS/NIH) (г.Бетезда, США). Гаплотипирование полиморфных вариантов генов и статистическая обработка генетических данных проведены совместно с Институтом биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (г.Уфа, Россия). В работе были исследованы полиморфные варианты групп генов, участвующих в метаболизме липи-

дов и углеводов *LIPC* (варианты Pr-514, Ser193Asn), *LPL* (варианты Int8, Int6, ser447tyr), *ADPIQ* (варианты 276, Y111H, 45, -11377), *PPARG* (варианты 18, 38, 477), *LEP* (вариант-2549 C/A); окислительном стрессе (белок разобщающий окислительное фосфорилирование митохондрий) – ген *UCP 2* (-862, ala55val, 3 C'UTR) и воспалительного действия *TNF-alfa* (-308, -857, -1031, -863), *IL6* (-572, -172), *RSTN* (-639, -420, 156, 298). Репрезентативность полученных результатов обеспечивалась применением стандартных и комбинированных методов исследования.

Результаты и обсуждение. В результате исследования у большинства больных диабетическая ретинопатия установлена при продолжительности СД 2-го типа до 5 лет (рис.1). При этом у мужчин при первичной диагностике основного заболевания ДР отмечали в 2 раза чаще. При стаже СД 2 свыше 5 лет удельный вес ДР снижается.

Особенности клинического течения ДР при СД 2 в этнической группе якутов отмечали при распределении сроков выявления ДР в зависимости от продолжительности заболевания и пола пациентов (рис.1).

При анализе распределения возраста больных ДР при СД 2 в зависимости от пола выявлено, что наиболее часто ДР подвержены лица обоего пола в возрасте 50–59 лет. При этом в обеих гендерных группах возрастной категории 30–49 лет отмечается равномерное распределение ДР (31,4% у мужчин и 31,3% у женщин). Нарастание удельного веса ДР у мужчин определяется в возрасте 40–49 лет. Затем с возрастом у мужчин отмечается снижение удельного веса ДР, а в возрастной группе 70 лет и старше в 2 раза преобладают женщины. Полученные результаты подтверждают данные литературы о быстрой декомпенсации СД 2-го типа у мужчин.

В обеих гендерных группах преобладает препролиферативная стадия ДР. У мужчин уровень пролиферативной стадии в 2 раза выше, чем у женщин. Полученные данные указывают на роль и специфику внутренних факторов при поражении структур глазного дна у мужчин.

У больных с СД 2-го типа выявлены гемодинамические нарушения в виде значительного снижения объемного кровотока бассейна ВСА и повышения тонуса интраокулярных сосудов по мере прогрессирования ДР в отличие от больных с СД 1-го типа. Полученные данные могут применяться в клинической практике как критерий оценки динамики дефицита кровотока и сосудистого тонуса. ДР клинически характеризуется аномалиями хориоидальной или ретинальной сосудистой сети с поражением нейронов сетчатки. Известно, что дегенерация фоторецепторов всегда сопровождается ослаблением ретинальных артериол [2].

Диабетическую ретинопатию наблюдали в 43% случаев, преимущественно у родителей и сибсов. Наследственная отягощенность у сыновей пробандов мужчин составила 39%, у дочерей пробандов женщин – 48 и дочерей пробандов мужчин – 27%.

В результате исследования впервые выявлена ассоциация полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме липидов и углеводов (липопротеинлипаза (*LPL*), адипонектин (*ADIPOQ*), периксисом-пролифератор-активирующий рецептор – гамма (*PPARG*)), воспалительных процессах (интерлейкин 6 (*IL-6*) и фактор некроза опухоли альфа (*TNF- α*)) и окислительном стрессе (ген разобщающего белка 2 (*UCP-2*)). Одновременно установлены различия выявленных полиморфных вариантов генов в зависимости от пола пациентов (таблица). Роль полиморфных вариантов генов лептина (*LEP*), резистина (*RETN*) и печеночной



Рис.1. Сроки выявления ДР у якутов в зависимости от пола (уд.вес.%)

**Распределение полиморфных вариантов генов
в зависимости от срока их экспрессии и пола у больных ДР при СД 2-го типа**

Полиморфные варианты генов / участие	Пол			Эмпирический срок экспрессии генов (лет)
	Оба пола	Мужчины	Женщины	
Ген интерлейкина-6 (IL-6) / воспалительный процесс		Аллель G <i>rs1800796</i> (-572G/C) IL-6	отсутствуют	1,5
		генотип G/C и аллель C <i>Rs2234683</i> (-172G/C) IL-6		
Липопротеинлипаза (LPL) / метаболизм липидов	аллель A <i>rs285</i> (G/A) LPL	аллель A <i>rs285</i> (G/A) LPL	аллель A <i>rs285</i> (G/A) LPL	1,7 – 2,1
		генотип CG <i>rs328</i> (C/G) LPL	отсутствует	
Фактор некроза опухоли-α (TNF-α) / воспалительный процесс	аллель T <i>rs1799964</i> (-1013 T/C) TNF-α	аллель T и генотип TT <i>rs1799964</i> (-1013 T/C) TNF-α	аллель T <i>rs1799964</i> (-1013 T/C) TNF-α, генотип TT отсутствует	3,4
Ген, разобщающего белка-2 (UCP-2) / окислительный стресс		генотип GA <i>rs659366</i> (-866 G/A) UCP-2	отсутствует	3,4
Ген пероксисом-пролифератор-активирующего рецептора – гамма (PPARG) / метаболизм липидов и углеводов		генотип CT и аллель T <i>rs3856806</i> (1431C/T, Ser 477 Ter) PPARG	генотип CC и аллель C <i>rs1801282</i> (34C/G) PPARG	4,3
Ген адипонектина (ADIPOQ) / метаболизм липидов и углеводов		отсутствует	генотип CC <i>rs17366743</i> (Y111H, 331T/C) ADIPOQ	5,6 – 6,3

липазы (LIPC) в развитии ДР при СД 2-го типа у якутов не установлена.

Впервые в этнической группе якутов установлены маркеры повышенного риска развития ДР при СД 2-го типа: гаплотипы GTGC (-11377C/G, 45T/G, 276G/T, 331T/C) гена *Adipoq*, гаплотип TC (-1031T/C, -863C/A) гена *TNFα*, гаплотип AC (*rs285* (A/G), *rs328* (S447X, C/G)) гена *LPL*, полиморфные маркеры -866G/A, Ala55Val (C/T) и 3'UTR I/D гена *UCP-2*.

Возможно, что в основе патогенеза ДР при СД 2 находятся основополагающие связи между инволюционными изменениями сетчатки, факторами внешней среды (окружающая среда, образ жизни, социально-психологические проблемы, качество и режим питания, пищевые привычки), продолжительностью, тяжестью и степенью декомпенсации основного заболевания, сопровождающегося метаболическим синдромом при условии наследственной предрасположенности (семейный полиморфизм СД 2, гаплотипы и полиморфные варианты генов-кандидатов, ассоциированные с ДР, которая была установлена нами у этнических якутов). Вероятно, в результате единого, сложного, многоступенчатого патологического процесса в сетчатке больного диабетической ретинопатией инволюционное паравоспаление переходит в острое воспаление при активном воздействии хронической глюкозотоксичности, липотоксичности и воспалительных цитокинов, способствующих развитию системного воспаления. При этом острый воспалительный процесс вызывает известное функциональное и

органическое повреждение основных структур глазного дна (ткань сетчатки, сосуды, зрительный нерв).

О тяжести диабетического поражения сосудов свидетельствуют сроки развития ДР, отражающей генерализованную микроангиопатию организма больного СД 2. Средняя продолжительность диабетического повреждения сетчатки у якутов, больных СД 2 составляет 3,6 года. При этом у 1/3 пациентов ДР обнаруживается при первичном установлении основного диагноза. Одновременно обращает внимание длительное сохранение непролиферативной стадии ДР у больных СД 2 продолжительностью более 17-20 лет, особенно у женщин.

У якутов мужчин, в отличие от женщин, больных ДР при СД 2, основополагающим фактором в развитии заболевания является генетическая отягощенность, связанная с большей долей наследственных дефектов генов *LPL*, *PPARG*, *IL-6*, *TNF-α*, *UCP-2*.

Возможно, что такое перераспределение сроков развития ДР подтверждает у одних пациентов наличие протективных внутренних факторов организма, у других, наоборот – генетическую предрасположенность к этому заболеванию, несмотря на то, что эти больные проживают в идентичных условиях внешней среды. В этнической группе якутов, больных СД 2, при этом выявляются неоднородность гендерного проявления, особенности клинического течения и наличие генетического полиморфизма ДР.

Полученные результаты исследования по выявлению ассоциации полиморфных вариантов генов цитоки-

нов и адипокинов с ДР показали, что у больных СД 2-го типа определяются гендерные различия. Это указывает на определяющую роль гормональной экспрессии и изменения фонового состояния организма больных в развитии ДР, преимущественно в период менопаузы и андропазузы.

Разобщающий белок 2 (UCP-2) является ферментом, препятствующим выработке инсулина клетками поджелудочной железы и внутренним митохондриальным мембранным транспортером, который рассеивает протонный градиент, выпуская сохраненную энергию в форме высокой температуры. Поэтому он важен в защите против ожирения. Вероятно, при условии выраженного окислительного стресса его функция также нарушается, что проявляется в клинических признаках метаболического синдрома у больных ДР.

Результаты нашего исследования согласуются с мнением исследователей о наличии «экономных» генов и U- аллелей, развитых в процессе эволюции и обеспечивающих запас энергии при умеренном потреблении пищи и голоде.

Закключение. Таким образом, развитие диабетической ретинопатии при сахарном диабете 2-го типа у этнических якутов, предположительно, обусловлено тем, что генетические (внутренние) факторы, участвующие в метаболизме липидов и углеводов, воспалительном процессе и окислительном стрессе, под воздействием факторов риска внешней среды и гормональной экспрессии в определенный возрастной период, преимущественно в мено- и андропазузе, вызывают

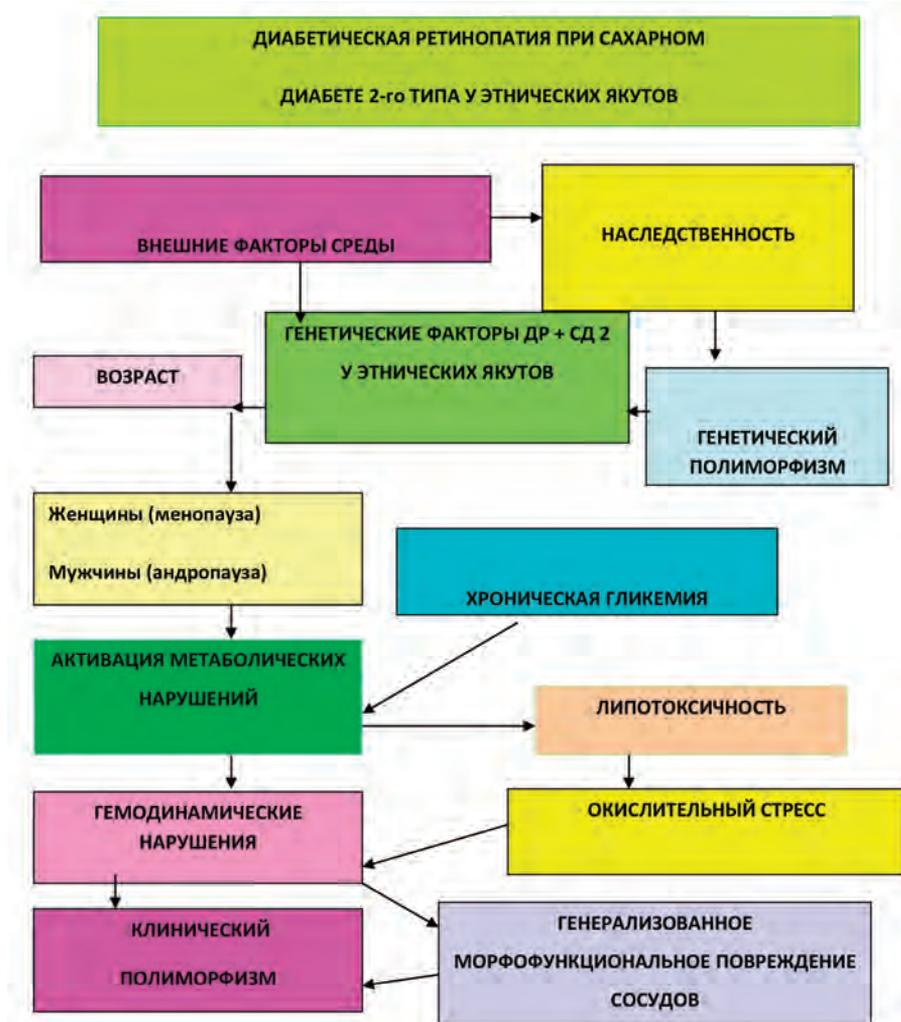


Рис.2. Механизм развития ДР при СД 2-го типа у этнических якутов

метаболические нарушения и окислительный стресс с энергетическим дефицитом в клетках при активном расщеплении АТФ (рис. 2). Дальнейшее хроническое течение воспалительного процесса и генерализованный окислительный стресс приводят к атерогенному повреждению сосудистой стенки, вызывая патологические изменения, характерные для ДР.

Литература

1. Мошетова Л. Клинико-функциональные характеристики органа зрения при сахарном диабете / Л. Мошетова, Г. Аржиматова, А. Комаров // Врч. – 2012. – № 5. – С. 24–27.
Moshetova L. Clinical and functional characteristics of the vision organ at diabetes

mellitus / L. Moshetova, G. Arzhimatova, A. Komarov // Vrach. – 2012. – № 5. – С. 24–27.

2. Нероев В.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе диабетической ретинопатии / В.В. Нероев, О.И. Сарыгина, О.А. Левкина // Вестн. офтальмологии. – 2009. – № 2. – С. 58–60.

Neroev V. V. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of diabetic retinopathy / V.V. Neroev, O.I. Sarygina, O.A. Levkina // Herald of ophthalmology (Rus.). – 2009. – №2. – С. 58–60.

3. Нестеров А.П. Диабетические поражения органа зрения / А.П. Нестеров // Пробл. эндокринологии. – 1997. – № 3. – С. 16–19.

Nesterov A.P. Diabetic lesions of the vision organ / A.P. Nesterov // Probl. of endocrinology (Rus.). – 1997. – № 3. – С. 16–19.

4. Федорова С.А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутии): анализ митохондриальной ДНК и Y-хромосомы / С.А.

Федорова; отв. ред. М.И. Томский. – Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. – 235 с.

Fedorova S.A. Genetic portraits of the peoples of the Republic Sakha (Yakutia): analysis of mitochondrial DNA and Y-chromosome / S.A. Fedorova; Ed. M.I. Tomsky. – Yakutsk: Publishing House of the YNCSSB RAS, 2008. – 235 p.

5. Цитокины и их роль в патогенезе диабетической ретинопатии / М.Б. Анциферов, А.М. Мкртумян, С.В. Сучков [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2010. – № 6. – С. 53–57.

Cytokines and their role in the pathogenesis of diabetic retinopathy / M.B. Antsiferov, A.M. Mkrtyumyan, S.V. Suchkov [et al.] // Herald of ophthalmology (Rus.). – 2010. – № 6. – С. 53–57.

6. Шадричев Ф.Е. Диабетическая ретинопатия: современные подходы к ведению пациентов / Ф. Е. Шадричев // Consilium medicum. – 2012. – № 12. – С. 48–55.

Shadrachev F. E. Diabetic retinopathy: modern approaches to patient management / F. E. Shadrachev // Consilium medicum. – 2012. – №12. – С. 48–55.

7. Association analysis of nine candidate gene polymorphisms in Indian patients with type 2 diabetic retinopathy / S. Balasubbu, P. Sundaresan, A. Rajendran [et al.] // BMC Med. Genet. – 2010. – Vol. 11. – P. 158.

8. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with nonproliferative and proliferative diabetic retinopathy / M. Y. Chun, H. S. Hwang, H. Y. Cho [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, № 7. – P. 3547–3451.

9. Factors associated with changes in endothelin-1 gene expression in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus / B. Strzalka-Mrozik, A. Nowak, J. Gola [et al.] // Mol. Vis. – 2010. – Vol. 16. – P. 1272–1279.

10. Frank R.N. The aldose reductase controversy / R.N. Frank // Diabetes. – 1994. – Vol. 43. – P. 169.

11. Geyer O. Nitric oxide synthase activity in tissues of the bovine eye / O. Geyer, S.M. Podos, T. Mittag // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 12. – P. 786–793.

12. Kang P. Association of RAGE gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy and diabetic nephropathy / P. Kang, C. Tian, C. Jia // Gene. – 2012. – Vol. 500, № 1. – P. 1–9.

13. Relationship of vascular endothelial growth factor (VEGF) +405 G/C polymorphism and proliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes / M. Feghhi, A. Nikzamid, A. Esteghamati [et al.] // Transl. Res. – 2011. – Vol. 158, № 2. – P. 85–91.

14. Role of N-epsilon-carboxy methyl lysine, advanced glycation end products and reactive oxygen species for the development of nonproliferative and proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus / S. Choudhuri, D. Dutta, A. Sen [et al.] // Mol. Vis. – 2013. – Vol. 19. – P. 100–113.

15. U.S. Census Bureau: Profiles of general demographic characteristics 2000 // United States Census 2000. – Washington : Census Bureau, 2001. – P. 1.