Эпидемиологические исследования сахарного диабета типа 1 в детском возрасте в Европе

И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, В.А. Петеркова, А.О. Емельянов

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

В последние десятилетия в различных регионах мира проводятся углубленные эпидемиологические исследования СД (СД) типа 1, которые позволят уточнить вопросы этиопатогенеза этого заболевания.

Международная группа (IDF) по изучению эпидемиологии СД типа 1 включает 32 страны мира. Наиболее полно распространенность и заболеваемость СД типа 1 изучена в следующих регионах: африканском регионе (AFR); восточно-средиземноморском регионе и странах Ближнего Востока (EMME); европейском регионе (EUR); Северной Америке (NA); Южной и Центральной Африке (SACA); странах Юго-Восточной Азии (SEA); западном тихоокеанском регионе (WP).

Наибольшее количество больных детей насчитывается в Европейском регионе. Заболеваемость СД типа 1 в детском возрасте колеблется в широких пределах – от наибольшей в Скандинавских странах до низкой в странах, расположенных на юге континента, исключая Сардинию.

Широкая вариабельность заболеваемости может быть объяснена генетическими различиями и факторами окружающей среды. Однако генетические различия не являются доминирующими, так как европейцы, за исключением некоторых популяций, являются достаточно гомогенной группой по сравнению с аборигенами других континентов [1-6]. Поэтому изучение связи заболеваемости СД типа 1 с различными факторами внешней среды поможет в первую очередь расширить наши представления о триггерах аутоиммунного процесса деструкции β-клеток.

С 1988 г. в рамках общеевропейской программы проводятся исследования по эпидемиологии и профилактике СД типа 1 у детей (EURODIAB) [1-2]. Часть этой программы (EURODIAB ACE) направлена на изучение выявленных факторов риска развития СД типа 1 на основе эпидемиологического исследования 1992-1996 гг., вторая часть (EURODIAB TIGER) посвящена изучению генетических факторов в развитии СД типа 1 на основе популяционных молекулярно-генетических исследований [1-2].

Проводилась регистрация новых случаев СД типа 1 среди детей в некоторых регионах Европы. К 1999 г. в программу исследования вошло 44 центра по регистрации заболевания, которая охватила 3 млн. детей из большинства европейских наций. Все это позволило создать характеристику географического распределения СД типа 1 и изучить изменения заболеваемости во времени. В отдельных регионах изучались значения генетических факторов в развитии СД типа 1, ассоциация с другими заболеваниями и возможные негенетические факторы развития диабета [3-11]. В результате проведенных исследований подтвержден чрезвычайно высокий уровень заболеваемости в Европе. Стандартизованный по возрасту уровень заболеваемости колебался в различных центрах от 3.2 на 100 тыс. детского населения в Македонии до 40.2 на 100 тыс. в Финляндии [12]. Максимальная заболеваемость во всем мире зарегистрирована в Финляндии в 1998 г. – 48,5 на 100 тыс. [13].

10-летний анализ подтвердил прежние данные [1, 6] о том, что уровень заболеваемости СД типа 1 продолжает увеличиваться в среднем по Европе на 3,2% в год [14]. Наиболее высокий прирост заболеваемости в возрастной группе 0-4 года – на 4,8%, минимальное нарастание в возрастной группе 10-14 лет – на 2,1%. Абсолютное увеличение заболеваемости примерно одинаково во всех возрастных группах. Длительное проспективное исследование позволило детализировать динамику заболеваемости в различных регионах. Оказалось, что в регионах с высоким риском развития СД (Сардиния, Северная Европа, исключая Финляндию) не наблюдалось значительного увеличения заболеваемости за последние десятилетия, это подтвердило предположение, что эти регионы достигли плато в изменении заболеваемости. В то же время в регионах с более низкой заболеваемостью (Центральная и Восточная Европа) частично продолжается ее быстрое увеличение. Вариабельность в изменении заболеваемости в большинстве случаев также не может быть объяснена с позиций генетики, учитывая относительную генетическую однородность населения Европы.

Зависимость заболеваемости СД типа 1 от благосостояния популяции

Выдвинуто предположение, что в некоторых популяциях стимулировать развитие СД типа 1 у детей могут факторы социального развития.

Анализ географического проспективного регистра СД типа 1 у детей до 15 лет в 44 центрах Европы проводился с 1989 по 1994 г. В него вошло 16 362 больных [12].

Была установлена сильная ассоциация СД типа 1 с такими индикаторами национального благосостояния, как детская смертность (отрицательная корреляция – r=-0,64) и внутренний валовой продукт (r=0,56), также с такими показателями, как потребление молока (r=0,58) и кофе (r=0,51). Таким образом, широкая вариабельность заболеваемости СД типа 1 в Европе может быть частично объяснена уровнем национального благосостояния [12].

Ранее была обнаружена связь СД типа 1 с материальным благосостоянием семьи в трех из четырех малых по объему исследованиях в Великобритании [15-18], где была зафиксирована низкая заболеваемость СД типа 1 в малообеспеченных семьях.

Найденные индикаторы национального благосостояния, ассоциирующиеся СД типа 1, являются аналогами факторов риска, пока еще не идентифицированных. Это может быть влияние в ранние периоды жизни стрессов или других неизвестных факторов. Значительное влияние на повышение заболеваемости СД типа 1 могут оказывать увеличение частоты перинатальной инфекции или быстрый рост ребенка [19-24]. Предполагается также, что повышение уровня гигиены, низкая заболеваемость инфекциями в детстве, низкая подверженность социальным контактам в раннем возрасте также могут иметь относительное значение, приводя к нарушению нормального развития иммунной системы и повышению за счет этого частоты аутоиммунных заболеваний [25-29].

Авторы исследования предупреждают о необходимой осторожности в интерпретации полученных ассоциаций, поскольку обнаруженная связь может носить вторичный характер. Так, связь СД типа 1 с уровнем потребления кофе и молока также может быть обусловлена уровнем национального благосостояния, влияние которого на развитие СД типа 1 реализуется через совсем другие факторы. Обнаруживаемые факторы риска нередко могут быть лишь индикаторами других состояний, являющихся непосредственными триггерами запуска аутоиммунных процессов [30].

Особое значение для понимания роли внешнесредовых факторов и их соотношения с генетическими факторами имеет изучение изменения заболеваемости СД типа 1 во времени в разных популяциях, а также среди разных групп мигрантов.

Влияние миграции населения на заболеваемость СД типа 1 в детском возрасте

Данные о влиянии миграции населения на заболеваемость СД типа 1 в разных популяциях различаются. Имеются сообщения как о несущественных изменениях, так и о повышении заболеваемости при миграции в страну с более высоким уровнем заболеваемости.

Хорошо известно, что заболеваемость СД типа 1 значительно ниже в Южной (Ю.) Азии, чем в странах Западной Европы [31-32]. В исследовании [33] сравнивали заболеваемость СД типа 1 у детей до 15 лет в Великобритании (Лейцештир – Л.) среди коренного населения и выходцев из Ю. Азии. Основная миграция населения происходила с 1970 г., так что к моменту исследования большинство выходцев из Ю. Азии родились в Л. Вскоре после начала миграции (1978-1981 гг.) заболеваемость у мигрантов (3,1 на 100 тыс) не отличалась от заболеваемости в Ю. Азии, а к 1988-1990 гг. она приблизилась к уровню заболеваемости местного населения Л. – 11,7 [34]. К 1989-1998 гг. уровень заболеваемости у выходцев из Ю. Азии составил в среднем 19,2 (д.) – 20,3 (м.) против 17,7 (м., д.) на 100 тыс. у белого коренного населения.

В Италии (Лацио) дети из Сардинии, рожденные и выросшие в Лацио, имели такой же высокий уровень заболеваемости, что и проживающие в Сардинии, который в 4 раза превышал заболеваемость СД типа 1 у коренного населения Лацио [35]. Японцы, проживающие на Гавайях, имели такую же заболеваемость СД типа 1, что и проживающие в Японии [36].

Еще одно значительное по объему эпидемиологическое исследование (2121 ребенок в возрасте от 0 до 14 лет, у которых СД типа 1 был диагностирован за период 1987-1997 гг.) проведено в Германии [37]. Заболеваемость у немецких детей составила 13,5 на 100 тыс. детского населения, а у детей других национальностей – 6,9. Дети из бывшей Югославии, Греции, Италии имели уровень заболеваемости, близкий к этим странам.

Эти исследования продемонстрировали важность средового фактора в развитии СД типа 1 для южноазиатской популяции и в противоположность этому важность генетического фактора для жителей Сардинии, Италии, Греции, бывшей Югославии и Японии. Однако нельзя исключить, что изменение средовых факторов и стиля жизни у мигрантов из Ю. Азии было более существенно, чем миграция сардинцев в Италию, жителей Южной Европы – в Германию, а японцев – на Гавайи.

Вопрос о преобладании генетических или средовых факторов в патогенезе СД остается открытым. Вычисление коэффициента наследуемости по методу Смита [68], основанное на соотношении популяционного и семейного риска развития заболевания, могло бы уточнить соотношение генетических и средовых факторов в разных популяциях. К сожалению, применяемый в основном в популяционной генетике метод не нашел широкого распространения в эпидемиологических исследованиях.

Таким образом, наблюдаемые различия в динамике заболеваемости у мигрантов могут быть объяснены рядом факторов: 1) степенью изменения внешней среды и уклада жизни при миграции; 2) фактором

времени – в первом поколении уровень заболеваемости обычно не меняется (изменения в заболеваемости становятся очевидными лишь после длительной эмиграции); 3) генетической особенностью популяции: нет сообщений о снижении заболеваемости СД типа 1 при миграции из страны с высоким уровнем заболеваемости в страну с более низкой заболеваемостью.

Географические различия в заболеваемости СД типа 1

Давно замечено, что заболеваемость СД типа 1, за некоторым исключением, повышается по мере удаления от экватора (феномен «широтного градиента»). В исследовании [12] подтверждена установленная ранее в Европе связь заболеваемости СД типа 1 с географической широтой (r=0.4). Найдена лишь слабая взаимосвязь с климатическими особенностями, что позволило предположить, что климатические особенности не являются объяснением имеющегося широтного градиента. Авторы предлагают альтернативное объяснение, что в основе широтного градиента могут лежать генетические различия популяций, отражающие историческую миграцию населения древнего мира со Среднего Востока через Восточную Европу в северо-западном направлении и частичного смешения с местными племенами [38].

Феномен «широтного градиента» в заболеваемости СД типа 1 прослеживается нередко даже в пределах одной страны, например, в США, чего не наблюдается, однако, в Скандинавских странах, хотя заболеваемость в них и имеет выраженные региональные различия.

В Финляндии обнаружены значительные географические различия в заболеваемости СД типа 1 у детей [39]. В пределах одной страны найдены регионы с высокой и низкой заболеваемостью. В основе этих различий в некоторой степени могут лежать генетические факторы, однако в первую очередь – это негенетические средовые факторы риска. Большинство регионов с высоким популяционным риском находится в центральном районе Финляндии [39, 40]. При этом максимальная плотность населения наблюдается в южной части страны, однако распространенность диабета на этой территории ниже, чем в более рассредоточенных районах центральной Финляндии. Была показана сильная отрицательная корреляция между заболеваемостью СД типа 1 и плотностью населения в Финляндии [40]. Несколько общеизвестных средовых факторов, таких как питание и распространенность вирусных инфекций, были проанализированы ранее [41-44], но ни один из них не обнаружил связи с заболеваемостью СД типа 1 у детей. Предполагается, что одной из причин региональных различий в заболеваемости СД типа 1 в Финляндии может быть высокая концентрация нитритов, нитратов и некоторых других соединений в пище, в связи с чем планируется исследование «следовых элементов» в питьевой воде в регионах с высоким уровнем заболеваемости. Следует отметить, что в большинстве стран (Швейцария, Италия, Австрия и др.) [45], заболеваемость СД типа 1 среди городского населения выше, чем у сельских жителей. Финские исследования показали, что степень урбанизации не всегда является фактором риска развития СД типа 1 у детей.

Временные изменения заболеваемости СД типа 1

Увеличение заболеваемости СД типа 1 зарегистрировано в большинстве стран мира, особенно за последние 20 лет. Детальное изучение этого процесса в Европе позволило выяснить ряд особенностей.

В стране с максимальной заболеваемостью СД типа 1 – Финляндии абсолютный прирост заболеваемости к 1998 г. составил 6,2 на 100 тыс. детского населения, что близко к текущему уровню заболеваемости в ряде стран Европы, например, Латвии и Литве [13]. Эмпирически полученные данные нарастания заболеваемости СД на 17,9% за 8-летний период близки к результатам, полученным при математическом моделировании процессов изменения заболеваемости в этой стране за такой же период [46]. Другие популяции с высоким риском СД типа 1 (Сардиния, Швеция, Великобритания) также имели драматическое увеличение заболеваемости за последнее десятилетие, в том числе и в возрастной группе 0-4 года.

Проведено сравнение заболеваемости СД типа 1 в двух регионах бывшей Югославии – Словении и Тузле (Босния и Герцоговина), когда они были частью одной страны, и за период провозглашения независимости и войны. В Словении уровень заболеваемости медленно увеличивался за период 1990-1998 гг.; в то же время в регионе Тузла заболеваемость оставалась на предвоенном уровне [47]. Предполагается, что стабильное увеличение заболеваемости в Словении может быть объяснено постепенным переходом к западному образу жизни. Миграция населения, плохая диагностика СД у детей, умерших во время войны, а также возможное непосредственное влияние войны на «защиту» от СД могут быть причиной сохранения низкого уровня заболеваемости СД в Тузле.

Интересные данные были получены в Польше. В отличие от нарастающей заболеваемости СД типа 1 в большинстве стран Европы к началу 1990 г. Польша имела стабильно низкий уровень заболеваемости [48-50]. Исключение составил Северо-Восточный регион страны, где уровень заболеваемости был в 2 раза выше, чем на остальной территории страны и имел отчетливую тенденцию к нарастанию во вре-

мени [51]. При этом заболеваемость нарастала среди сельского населения, хотя различий в частоте ICA не выявлено в семьях городских и сельских жителей. Основную причину авторы видят в выраженном улучшении экономического статуса в Северо-Восточном регионе (увеличение доходов на душу населения и расходов на гигиенические цели) [52]. Предполагается, что увеличение заболеваемости СД типа 1 является следствием урбанизации и, в частности, улучшения гигиены населения [53].

Изменение заболеваемости СД типа 1 в большей степени выражено в детском и подростковом возрасте. В странах с максимальным уровнем заболеваемости (Швеция и Финляндия) наблюдается увеличение заболеваемости у детей и подростков и снижение ее уровня у взрослых [54-55].

Однако при изучении изменения заболеваемости в отдельных популяциях необходимо учитывать и фактор миграции населения. Так, в странах Балтии (Латвии, Литве и Эстонии) наблюдается статистически достоверное увеличение заболеваемости между 1983-1990 и 1991-1998 гг. [13]. С начала 90-х годов наблюдается значительная эмиграция из этих стран в основном некоренного населения. Ранее было показано, что заболеваемость СД типа 1 у неэстонского населения ниже, чем у эстонцев [56]. Поэтому селективная эмиграция неэстонского населения могла внести значительный вклад в увеличение общей заболеваемости в Эстонии (и двух других странах Балтии).

Таким образом, изменения заболеваемости СД типа 1 не всегда могут быть связаны с социально-экономическими факторами и это необходимо учитывать при анализе эпидемиологического материала.

Генетические различия и заболеваемость СД типа 1 в разных популяциях

Экологические исследования могут давать искаженные данные, интерпретация которых должна быть достаточно осторожна [57]. Популяционные молекулярно-генетические исследования не имеют таких погрешностей, поскольку генетические факторы остаются стабильными.

В одном из первых исследований [58] была выявлена корреляция между *HZA DQ B1* и заболеваемостью СД типа 1 в разных странах мира. В многоцентровом Европейском исследовании была проанализирована связь между заболеваемостью СД типа 1 и частотой встречаемости предрасполагающих и предохраняющих аллелей и их комбинаций в HLA-генотипе [59]. Была обнаружена достоверная связь для следующих комбинаций HLA-генотипов:
*DQ A1*0501-DQB1*0201/DQA1*0301-DQB1*0302;*
*DQ A1*0401-DQB1*0402/DQA1*0301-DQB1*0302.*

Не было обнаружено корреляции между заболеваемостью СД типа 1 и распространенностью генотипа *HZA DQ B1*, а также отрицательной корреляции с распространенностью генотипов с защитными аллелями – *HLA-DQA1*0102* и *DQB1*0602.*

Эти исследования показали также, что географические различия в заболеваемости СД типа 1 в Европе частично обусловлены географическими различиями в частоте встречаемости двух представленных выше предрасполагающих HLA-генотипов. Частота этих генотипов оказалась наиболее высокой в Северной Европе и самой низкой – в Южной Европе [60, 61].

Популяционные молекулярно-генетические исследования продемонстрировали также гетерогенность СД типа 1 в кавказоидной (европейской) популяции. Для развития СД типа 1 важны комбинации: в Северной Европе – *DR4-DQA1*0301-DQB1*0302;* в Южной Европе – *DR3-DQA1*0501-DQB1*0201* [60-61].

Кроме этого, было проведено исследование частоты встречаемости HLA предрасполагающих гаплотипов (*DRB1*03-DQB1*02 , DQB1*0302*) в популяциях с минимальной и максимальной в Европе заболеваемостью СД типа 1: Румынии (3-4 на 100 тыс. детского населения) и на острове Сардиния (35 на 100 тыс.). Оказалось, что частота этих гаплотипов была существенно ниже в Румынии – 15,8% по сравнению с жителями Сардинии – 31,3% [60]. Интересно, что в Великобритании, имеющей средний уровень заболеваемости СД типа 1 около 15 на 100 тыс., частота встречаемости этих предрасполагающих гаплотипов выше, чем в Румынии – 19,3%, и существенно ниже, чем в Сардинии (цит. по [62]).

В Словении уровень заболеваемости СД типа 1 – 8,54 на 100 тыс. детского населения близок к странам Центральной Европы (Венгрия – 8,8, Австрия – 9,1, Италия (Лацио) – 8,1, Хорватия (Загреб) – 6,8) [63]. В то же время в Боснии и Герцоговине заболеваемость СД типа 1 составляет 3,03, что близко к уровню заболеваемости в Македонии – 3,1 [63]. Различие в заболеваемости в двух регионах может быть объяснено разной частотой встречаемости HLA-предрасполагающих генов в двух популяциях [64].

Таким образом, наличие межнациональных различий в заболеваемости СД типа 1 в Европе в значительной степени объясняется разницей в популяционных частотах предрасполагающих к развитию заболевания HLA-генотипов.

В популяциях с изменяющейся (нарастающей) заболеваемостью СД типа 1 с течением времени может измениться распространенность предрасполагающих HLA-генотипов. Это предположение основано на том, что в популяциях с высоким риском СД типа 1 (Финляндия, Великобритания) происходит в значительной степени увеличение заболеваемости в возрастной группе 0-4 года. [65-67]. В то же время известно, что наиболее высокую распространенность предрасполагающих генов имеют дети, заболевшие в возрасте 0-4 г. [61]. Таким образом, нара-

стающее воздействие неблагоприятных факторов внешней среды приводит к развитию заболевания у лиц с максимальным генетическим риском (в соответствующих популяциях и младших возрастных группах).

Принципиально новые эпидемиологические данные, полученные при исследовании по программе EURUDIAB

1. Наиболее быстрый рост заболеваемости СД типа 1 у детей отмечается в возрастной группе 0-4 года, в некоторых странах в большей степени за счет сельского населения.

2. Обнаружена сильная положительная связь между заболеваемостью СД типа 1 и маркерами национального благосостояния.

3. Не во всех странах имеется прямая связь между заболеваемостью СД типа 1 и плотностью населения.

4. Получена корреляционная зависимость между заболеваемостью СД типа 1 и географической широтой, однако взаимосвязь с климатическими условиями оказалась слабой.

5. Подтверждена прямая связь между частотой встречаемости предрасполагающих гаплотипов и уровнем заболеваемости СД.

6. Доказана молекулярно-генетическая гетерогенность СД типа 1 в Северной и Южной Европе.

Предполагается, что взаимодействие между генотипами высокого риска и рано действующими факторами внешней среды является триггером к возникновению аутоиммунного поражения β-клеток у предрасположенных к развитию СД типа 1 лиц. Изучение составляющих этих триггеров продолжается.

Литература

1. Fulller JH (1994) // IOS Press, Amsterdam, pp 140-167.
2. Williams R, Razor L, Fuller J (1994) // Diabetologia 41: 1151-1156
3. Soltesz G, Dahlquist G, Patterson CC, on behalf of the EURODIAB ACE Study Group and the EURODIAB ACE Substudy 2 Group (1998) // Diabetologia 41: 1151-1156
4. Ronningen KS, Keiding N, Green A on behalf of Genomic Group (2001). // Diabetologia 44 [Suppl 3]: B 51-B 59.
5. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A on behalf of the EURODIAB ACE Study Group (2001) // Diabetologia 44 [suppl 3]: B 75-B 80
6. The EURODIAB Substudy 2 Study Group (1999) // Diabetologia 42: 51-54
7. The EURODIAB Substudy 2 Study Group (1999) // Diabetes Care 22: 1698-1702
8. The EURODIAB Substudy 2 Study Group (2000) // Diabetologia 43: 47-53
9. The EURODIAB Substudy 2 Study Group (2000) // J Pediatr 137: 470-474
10. Rothwell PM, Gutnikov SA, McKinney PA, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Neu A for the European Diabetes Study Group (1999) // BMJ 319: 887-888
11. McKinney PA on behalf of the EURODIAB Seasonality of Birth Group (2001) // Diabetologia 44 [Suppl 3]: B 67-B 74
12. C.C. Patterson, G. Dahlquist, G. Soltesz, A. // Diabetologia 44 [Suppl 3]: B9-B16.
13. T. Podar, A. Solntsev, M. Karvonen et al. // Diabetologia 44 [Suppl 3]: B17-B20.
14. A. Green, C.C. Patterson on behalf of the EURODIAB TIGER Study Group (2001) // Diabetologia 44 [Suppl 3]: B3-B8.
15. Patterson CC, Waugh NR (1992) // Int J Epidemiol 21: 108-117.
16. Crow YJ, Alberti KG, Parkin JM (1991) // BMJ 303: 156-160.
17. Patterson CC, Carson DJ, Hadden DR (1996) // Diabetologia 39: 1063-1069.
18. Staines A, Bodansky HJ, McKinney PA et al. (1997) // Int J Epidemiol 26: 1307-1313.
19. Leslie RD, Eliott RB (1994) // Diabetes 43: 843-850.
20. Dahlquist GG (1997) // Ann Med 29: 413-417.
21. Dahlquist GG, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M (1995) // Diabetes 44: 408-413.
22. Hyoty H, Hiltunen M, Knip M et al., (1995) // Diabetes 44: 652-657.
23. Blom L, Persson LA, Dahlquist G (1992) // Diabetologia 35: 528-533.
24. Johanson C, Samuelsson U, Ludvigsson J (1994) // Diabetologia 7: 91-94.
25. Kolb H, Elliott RB (1994) // Diabetologia 37: 729-731.
26. Gibbon C, Smith T, Egger P, Betts P, Philips D (1997) // Arch Dis Child 77: 384-385.
27. McKinney PA, Okasha M, Parslow RC et al. (2000) // Diabet Med 17: 236-242.
28. The EURODIAB Substudy 2 Study Group (2000) // Diabetologia 43: 47-53.
29. Rook GAW, Stanford JL (1998) // Immunol today 19: 113-116.
30. Greenland S, Robins J (1994) // Am J Epidemiol 139: 747-760.
31. Yang Z, Wang K, li T et al. (1998) // Diabetes Care 21: 525-529.
32. Lee WW, Ooi BC, Thai AC et al (1998) // Singapore Med J 39: 359-362.
33. N.T. Raymond, J.R. Jones, P.G.F. Swift et al. (2001) // Diabetologia 44 [suppl 3]: B 32-B 36.
34. Bodansky HY, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright RA (1992) // BMJ 304: 1020-1022.
35. Muntoni Sa, Fonte MT, Stoduto S et al. (1997) // Lancet 349: 160-162.
36. Patrick SL, Kadohiro JK, Waxman SH et al. (1997) // Diabetes Care 20: 983-987.
37. A. Neu, A. Willasch, S. Ehehalt, M. Kehrer, R. Hub, M.B. Ranke (2001) // Diabetologia 44 [suppl 3]: B 21-B 26.
38. Cavalli-Sforza LL, Piazza A (1993) // Eur J Hum Genet 1: 3-18.
39. M. Rytkonen, J. Ranta, J. Tuomilehto et al. (2001) // Diabetologia 44 [Suppl 3]: B 37-B 44.
40. Karvonen M, Rusanen J, Sundberg M et al. (1997) // Ann Med 29: 297-304.
41. Dahlquist G, Blom L, Persson L, Sandstrom A, Wall S (1990) // BMJ 300: 1302-1306.
42. Vitranen S, Jakkola L, Rasanen L, and the Childhood diabetes Study Group in Finland (1993) // Diabet Med 11: 656-662.
43. Dahlquist G (1998) // Acta Paediatr Suppl 425: 5-10.
44. Szopa TM, Titchener P, Portwood N et al. (1993) // Diabetologia 34: 282-287.
45. Cherubibi V, Carle E, Gesuita R et al. (1999) // Diabetologia 42: 789-792.
46. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J (1999) // Diabetologia 42: 1395-1403.
47. N.U. Bratina, H. Tahivoric, T. Battelino, C. Krzisnik (2001) // Diabetologia 44 [Suppl 3]: B27- B31.
48. Grzywa MA, Sobel AK (1995) // Diabetes Care 18: 542-44
49. Szybinski Z, Czyzyk A, Wasik R et al. (1993) // Diab Nutr Metab 6: 339-41.
50. Rewers M., LaPorte R, Walczak M, Dmochowski K., Bogaczynska E., (1987) // Diabetes 36: 106-113.
51. A. Kretowski, I. Kowalska, J. Peczynska, M. Urban, A. Green, I. Kinalska (2001) // Diabetologia 44 [Suppl 3]: B48-B50.
52. Annales of Province Statistics Bureau of Bialystok region. GUS 1994, 1995, 1996, 1997, 1998.
53. Kolb H, Elliott RB (1994) // Diabetologia 37: 729.
54. Nystrom L, Arnqvist H, Blohme G et al (1998) // Diabetologia 40 [Suppl 1]: A82 (Abstract).
55. Jormanainen V, Korpela M, Tuomilehto J, Sahi T (1997) // Diabetologia 40 [Suppl 1]: A65 (Abstract).
56. Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, LaPorte RE, Adojaan B (1992) // Am J Epidemiol 135: 1231-1236.
57. Rothman K, Greenland S (1998) Modern Epidemiology. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp 469-471.
58. Dorman JS, LaPorte RE, Stone RA, Trucco M (1990) // Proc Natl Acad Sci USA. 87: 7370-7374.
59. K.S. Ronningen, N. Keiding, A. Green on behalf of genomic Marker Contributors and the EURODIAB ACE Study Group (2001) // Diabetologia 44 [Suppl 3]: B51-B59.
60. Ronningen K, Spurkland A, Tait et al. (1993) // HLA 1991. Proceeding of the Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference. Oxford University Press, Oxford, pp 713-722.
61. Caillat-Zuckman S, Djilani-Saian I, Timsit J et al. (1997) // EDK, Paris, pp 389-398.
62. C. Lonescu-Tihroviste, C. Cuja, M. Herr, F. Cucca, K. Welsh, M. Bunce, S. Marshall and J. Todd (2001) // Diabetologia 44 [Suppl 3]: B60- B66.
63. Anon (2000) // Lancet 355: 873-876.
64. Petrone A, Battelino T, Krzisnik C et al. (2000) // Diabetologia 43 [Suppl 1]: A79 (Abstract).
65. Tuomilehto J, Virtala E, Karvonen M et al. (1995) // Int J Epidemiol 24: 984-992.
66. Tuomilehto J, Karvonen M, Pitkaniemi J et al (1999) // Diabetologia 42: 655-660.
67. Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale EA (1997) // BMJ 315; 713-717.
68. Smith Ch. Concordance in twins. // Almer. J. Hum.. Genet.- 1974. V.26, N4.-P.454-476.