

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА ОСНОВЕ ОЦЕНОК ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА

¹Белорусский государственный медицинский университет,

²Белорусский центр медицинских технологий

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) представляет собой серьезную медико-социальную проблему. На сегодняшний день известно, что СД 2 является многофакторным заболеванием с наследственной предрасположенностью и существенным влиянием образа жизни и среды. К факторам риска СД 2 относят нарушение толерантности к глюкозе и нарушение гликемии натощак (НТГ и НТоцГ), ожирение, артериальную гипертензию (АГ) и наличие родственников с СД 2, ожирением или АГ в анамнезе. Характерной чертой СД 2 является бессимптомное течение в дебюте болезни, поэтому зачастую его не диагностируют в течение длительного вре-

мени и диагноз ставится уже при наличии осложнений [2].

Целью исследования является изучение вегетативного статуса у лиц с факторами риска СД 2 и разработка неинвазивного метода первичного прогноза на основе оценки индивидуального риска СД 2, для решения задач первичной профилактики данного заболевания.

Материал и методы

Под наблюдением находились 196 пациентов с факторами риска СД 2 (42 мужчины и 154 женщины), которым в начале исследования, после проведения стандартного глюкозотолерантного теста,

☆ Новые технологии в медицине

определяли индивидуальный риск (ИР) по следующей формуле [3]:

$$\text{ИР} = 100\% - ((\sum P_i / \sum P_{\text{max}}) \cdot 100\%), \text{ где}$$

P_i – риск по одному гликемического индексу у данного пациента,

$P_{\text{max}} = |r_i|$, r_i – коэффициент точечно-бисериальной корреляции гликемического индекса с патологическим состоянием.

После перенормировки данного показателя по формуле $\text{ИР}_n = 2 (\text{ИР} - 30)$,

где ИР_n – перенормированный индивидуальный риск, были сформированы три группы: низкого, среднего и высокого риска (см. табл.).

В исследование были включены клинические (определение индекса массы тела, окружности талии и бедер), лабораторные (определение гликемии натощак и после приема 75 г глюкозы при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ)) данные, а также инструментальные методы (измерение уровней систолического и диастолического артериального давления (АД) и проведение плетизмографической кардиоинтервалографии (КИГ) в покое и ортостазе для оценки функционального состояния вегетативного статуса). При выполнении фотоплетизмографических измерений использовался исследовательский программно-аппаратный комплекс (ИПАК-02) [5]. По измерениям 200 – 300 кардиоинтервалов вычислялись 120 показателей, характеризующих регуляцию сердечного ритма и состояние периферического сосудистого русла и оценивали следующие параметры: 1. Степень гуморальных (Mo1 RR , Mo2 RR), симпатических (AMo1 RR , AMo2 RR) и парасимпатических (dX1 RR , dX2 RR) влияний на регуляторную функцию сердечного ритма в покое и ортостазе. 2. Напряженность механизмов регуляции сердечного ритма (IN1 RR , IN2 RR). 3. Величину сосудистого тонуса крупных и мелких сосудов периферического сосудистого русла соответственно в покое и ортостазе Mo1 и Mo2 . 4. Стабильность тонуса крупных и мелких сосудов периферического сосудистого русла соответственно в покое и ортостазе AMo1 и AMo2 . 5. Вариабельность тонуса крупных и мелких сосудов периферического сосудистого русла соответственно в покое и ортостазе dX1 и dX2 . 6. Напряженность режима работы сердечно-сосудистой системы в ответ на изменение положения тела BAEW .

Кроме обычных методов статистического анализа данных, использовали анализ фенотипических ассоциаций на основе точечно-бисериальных коэф-

фициентов корреляции. Признаки (в данном исследовании фотоплетизмографические показатели), для которых была установлена достоверная ($p < 0,05$) фенотипическая ассоциация с СД 2 и/или НТГ считались фенотипическими маркерами данных состояний [1].

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе антропометрических, инструментальных и лабораторных показателей у пациентов групп низкого и среднего риска выявлены статистически значимые различия только по показателям тощаковой и постпрандиальной гликемии ($p < 0,001$). В тоже время аналогичные показатели у лиц группы высокого риска достоверно различались с таковыми у пациентов с низким и средним риском СД 2 ($p < 0,05$).

Для оценки вегетативного статуса у пациентов определяли показатели КИГ с помощью ИПАК-02.

Согласно полученным результатам, по степени гуморального, симпатического и парасимпатического влияния на регуляторную функцию сердечного ритма достоверного различия между группами выявлено не было. В тоже время у пациентов группы среднего риска, в отличие от двух других групп, отмечается достоверное увеличение стабильности тонуса мелких артериальных и венозных сосудов в ортостазе ($p < 0,05$), снижении вариабельности тонуса крупных и мелких сосудов периферического русла ($p < 0,01$) и повышение величины тонуса сосудов артериального периферического русла в покое и ортостазе ($p < 0,05$). Интересно отметить, что у лиц с низким и высоким ИР величина тонуса сосудистого русла и напряженность механизмов регуляции сердечного ритма в ортостазе достоверно ниже ($p < 0,001$), чем у пациентов со средним ИР и статистически достоверно не различаются между собой. В тоже время, у лиц группы среднего риска наблюдаются более выраженные изменения показателей вегетативного статуса. Это послужило основанием для поиска фенотипических маркеров заболевания на доклинической стадии его развития, т.е. на уровне среднего риска.

Руководствуясь литературными данными о том, что систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, а также такие показатели КИГ, как мода в покое и ортостазе, индекс напряжения в покое и ортостазе, амплитуда моды в покое и ортостазе, вариационный размах в покое и ортостазе, индекс Баевского (BAEW) являются высоконаследуемыми (генетически детерминированными)

Средний перенормированный индивидуальный риск СД 2

Таблица

Риск ИР _n	Низкий риск n=56	Средний риск n=51	Высокий риск n=73
$M \pm m, \%$	11,6±0,03	31±0,05	56,2±0,06
Min-max	0-22	20-54	44-88

признаками [1], нами проведен поиск фенотипических маркеров НТГ и СД 2.

Для выявления фенотипических маркеров заболевания нами проведен корреляционный анализ IP_n с достоверно различающимися антропометрическими, инструментальными, лабораторными и фотоплетизмографическими показателями в каждой группе риска.

Согласно полученным данным в трех группах IP_n достоверно коррелирует с уровнем тощаковой гликемии ($r=0,45$ $p<0,05$), а у пациентов со средним риском с постпрандиальной гликемией ($r=0,48$ $p<0,05$). Интересно отметить тот факт, что у пациентов группы низкого риска IP_n имеет достоверную положительную связь с возрастом ($r=0,68$ $p<0,05$), индексом массы тела ($r=0,75$ $p<0,05$) и только с одним параметром КИГ - $Dx1$ $a2$ ($r=0,34$ $p<0,05$). У лиц группы высокого риска, основу которой составляли лица с НТГ и НТощГ, в отличие от двух других групп, установлена отрицательная статистически значимая связь IP_n с маркерами вегетативного статуса: $BAEW$ $a1/(a1+a2)$ ($r=-0,25$ $p<0,05$) и с $Dx2$ $a1/RR$ ($r=-0,31$ $p<0,05$). Наибольшее количество достоверных связей IP_n с показателями КИГ, выявлено в группе среднего риска: $BAEWa1/(a1+a2)$, $AMo2$ $a1$, $IN2$ $a1$, $IN2$ $a2$, $IN2$ произв./А, $Mo1$ $h1(h1+h2)$, $Mo2$ $h1(h1+h2)$ ($p<0,05$ для всех). Важно, что все выявленные признаки, согласно данным Л.М. Беляевой, являются высоконаследуемыми (генетически детерминированными). Это дает возможность использовать их для расчета индивидуального фенотипического риска (ИФР) НТГ и СД 2, по формуле, предложенной В.М. Писариком [4]:

$$\text{ИФР} = (\Sigma Pi / \Sigma P_{\max}) * 100\%, \text{ где}$$

где P_i – риск по одному маркеру у данного пациента;

$P_{\max} = |r_i|$, r_i – коэффициент корреляции маркера с диагностическим признаком.

ИФР является функцией, зависящей от выявленных фенотипических маркеров многофакторных заболеваний.

Таким образом, риск по одному маркеру определяется в зависимости от корреляции и нормируется по диапазону вариации признака в данной выборке. Для итогового определения ИФР суммарных рисков по каждому маркеру нормируется по максимальному риску, который равен сумме модулей коэффициентов корреляции каждого маркера.

В результате, средний ИФР для пациентов груп-

пы среднего риска составил 32,9% (от 12,5 до 56,7%) и практически идентичен со средним IP_n – 31% (от 20 до 54%). С целью предварительной проверки эффективности разработанной модели, на первом этапе нами проведен корреляционный анализ IP_n и ИФР у пациентов группы среднего риска. В результате между этими двумя показателями выявлена положительная, статистически достоверная связь ($r=+0,62$ $p=0,025$), что позволяет сделать вывод об их потенциальной взаимозаменяемости. Исключение маркеров со слабыми коэффициентами корреляции и добавление значений маркеров группы высокого риска и их коэффициентов корреляции с IP_n , повысила силу корреляционной связи IP_n и ИФР до $r=+0,81$ ($p<0,05$), что подтверждает нашу гипотезу об их взаимозаменяемости.

Полученные результаты предварительной проверки позволяют отметить, что выявленные нами семь (7) фенотипических маркеров ($BAEWa1/(a1+a2)$, $AMo2$ $a1$, $IN2$ $a1$, $IN2$ $a2$, $IN2$ произв./А, $BAEW$ $a1/(a1+a2)$, $Dx2$ $a1/RR$) являются достаточно эффективными для оценки индивидуального риска НТГ и СД 2, на основе неинвазивной процедуры кардиоинтервалографии.

Выводы

1. У пациентов на субклинической стадии развития НТГ и СД 2 отмечается увеличение стабильности и напряженности тонуса артериального русла в ортостазе, повышение величины и снижение вариабельности сосудистого тонуса периферического русла в покое и ортостазе.

2. Создание модели оценки индивидуального риска НТГ и СД 2 позволит своевременно выявить лиц на доклинической стадии развития заболевания и повысить эффективность индивидуальной первичной профилактики СД 2.

Литература

1. Беляева Л.М., Ростовцев В.Н., Новик И.И. Анализ структурной модели предрасположенности к артериальной гипертензии у детей. // Здравоохранение Беларуси. – 1991. - № 1. – С. 22-27.
2. Дедов И. И., Сунцов Ю. И., Кудрякова С. В. Эпидемиология сахарного диабета. Сахарный диабет./Руководство для врачей. авт. Дедов И. И., Шестакова М.В. Универсум Паблишинг. М., 2003. – С.75–93.
3. Залуцкая Е.А. Современные принципы диагностики сахарного диабета и его классификация. // Рецпт. – 2000. – N 10. – С.5-7.
4. Писарик В.М. Антропогенетическое исследование предрасположенности к многофакторным заболеваниям и моделирование индивидуального риска. // Здравоохранение. – 1999. – N 5. – С. 24-27.
5. Ростовцев В.Н., Новик И.И., Осовец С.К. Маркерный анализ предрасположенности к артериальной гипертензии. // VII съезд Белорусского общества генетиков и селекционеров: Тез. докл.- Горки, 1997. - С.89.