

УДК 616.379-008.64+616-06/617.735
DOI: <http://doi.org/10.30978/CEES-2019-1-61>

Прогностическая значимость кластеров метаболического синдрома в оценке риска прогрессирования диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа



М. Л. Кириллюк¹, В. А. Ищенко²

¹ Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

² Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, Днепр

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сахарный диабет (СД) рассматривается как эпидемия, так как ожидается, что к 2040 году количество пациентов с СД возрастет до 642 миллионов [1]. Сейчас в мире каждый 11 взрослый человек болеет диабетом. Ожидается, что заболеваемость диабетической ретинопатией (ДР), которая является частым микрососудистым осложнением СД, вырастет до такого уровня, что около 4-х млн людей во всем мире потеряют зрение от ДР, который является основной причиной слепоты у пациентов в возрасте от 20 до 74 лет.

В предыдущей работе показано, что возникновение непролиферативной стадии ДР характеризуется возрастанием на фоне ожирения удельного веса больных с АГ и дислипидемией. Переход в препролиферативную стадию ДР ассоциируется с дальнейшим увеличением относительной частоты дислипидемии по сравнению с 1-й стадией. Развитие пролиферативной стадии ДР происходит на фоне повышения относительной частоты АГ по сравнению со 2-й стадией на фоне ожирения, дислипидемии и гипертриглицеридемии [2]. По другим данным, все пациенты с ДР, независимо от стадии, находятся в состоянии хронической гипергликемии. Выявлено, что показатели углеводного обмена начинают улуч-

шаться только на пролиферативной стадии ДР, однако это происходит на фоне тяжелых гипогликемий [3]. При прогрессировании ДР от непролиферативной к пролиферативной стадии при СД 2 типа как компонента МС происходит достоверное увеличение концентрации фибриногена в крови [4].

Однако, несмотря на многочисленные исследования оценки факторов риска ДР, недостаточное внимание уделяется критериям, отражающим характер развития и степень риска ее прогрессирования при значимых кластерах метаболического синдрома (МС), составной частью которого является сахарный СД 2 типа.

Цель работы — разработка математической модели оценки кластеров метаболического синдрома в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены у 59 пациентов обоего пола с МС, СД 2 типа и ДР (средний возраст 58,2 ± 0,99 лет, средний стаж диабета 9,19 ± 0,16 лет), которых в зависимости от стадии ДР разделили на 3 исследуемые группы. Критерием включения в исследование было добровольное информиро-

Кириллюк Михайло Лазаревич, д. мед. н., профессор, зав. відділом нейроендокринології та загальної ендокринології. 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А. E-mail: mlkyryliuk@endosurg.com.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4996-8712>; Іщенко Владислав Анатолійович, аспірант кафедри офтальмології. 49027, м. Дніпро, площа Жовтнева, 14. E-mail: vlad_ishchenko@ukr.net.

ванное согласие пациента на участие. Критериями невключения были: наличие эндокринной и соматической патологии, приводящей к ожирению (синдром Кушинга, гипотиреоз, постпубертатная форма диспитуитаризма, синдром поликистозных яичников, церебральное ожирение, другие эндокринопатии, в том числе наследственные), СД 1 типа, острые инфекционные заболевания, онкологические заболевания (в т. ч. в анамнезе), декомпенсация коморбидной патологии, психические расстройства, прием нейролептиков и антидепрессантов, наличие протеинурии, клинически значимого макулярного отека, глаукомы и катаракты. Исследования выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2008).

У всех пациентов измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), определяли концентрации общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ). Наличие МС в контрольной группе пациентов устанавливали согласно признанным ВОЗ Рабочим критериям экспертов Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel III, ATP III, 2001) и консенсуса Всемирной федерации по изучению сахарного диабета (IDF) [5, 6].

Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «SAPPHIRE — 400» (Япония), ОХ и его фракций, ТГ — спектрофотометрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Olympus AU400» (Beckman Coulter) с использованием реагентов OLYMPUS AU 400 (США).

Офтальмологическое обследование включало визиометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, проведение флуоресцентной ангиографии, при необходимости — когерентную томографию сетчатки. Диагноз ДР ставился согласно классификации, предложенной Kohner E. и Porta M. (1992), в которой выделяют 3 основных стадии диабетической ретинопатии: непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную [7].

Сравнение независимых выборок проводилось с помощью дисперсионного анализа. Был проведен дискриминантный анализ, который позволяет по алгебраической сумме показателей выявить различия между группами пациентов с СД 2 типа на разных стадиях ДР. Были построены модели дискриминации объектов (пациентов с 1-й и 2 + 3-й стадиями ДР) по кластеру признаков, характеризующих течение мета-

болического синдрома на фоне СД 2 типа [8]. Уровень статистической значимости различий $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводился с помощью компьютерной программы «SPSS 9.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Принимая во внимание факт, что исследуемые нами показатели являются компонентами МС, которые могут быть ассоциированы с различными стадиями ДР, нами методом дискриминантного анализа была создана дискриминантная модель оценки каждого из них отдельно и в совокупности в развитии и прогрессировании ДР. Характеристики модели и набор переменных (кластеров) представлены в таблице.

На 1-м этапе измеряли САД, ДАД, исследовали концентрацию в крови ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, глюкозы натощак и через 2 часа после еды, выясняли длительность диабета от момента постановки диагноза. Исходя из данных дискриминантного анализа, наибольшее влияние на прогрессирование ДР оказывают уровень тощачковой гипергликемии (ФД = 0,72), ХС ЛПНП (ФД = 0,72) и длительность СД 2 типа от момента постановки диагноза.

На 2-м этапе по полученным морфометрическим показателям и лабораторным данным подсчитывали функциональные классы (ФК) ФК1 и ФК2. На 3-м этапе сравнивали ФК1 (формула 1) и ФК2 (формула 2) и определяли, которая из них больше.

Формулы (ФК) из модели представлены ниже:

$$\text{ФК1} = 0,17 \cdot \text{САД} + 0,48 \cdot \text{ДАД} + 0,52 \cdot \text{Гл0} + 0,26 \cdot \text{ГлПП} + 2,71 \cdot \text{ТГ} + 0,66 \cdot \text{ХС} - \text{ЛПНП} + 27,02 \cdot \text{ХС} - \text{ЛПВП} - 0,17 \cdot \text{ДлитСД2} - 59,28 \quad (1)$$

$$\text{ФК2} = 0,16 \cdot \text{САД} + 0,46 \cdot \text{ДАД} + 0,60 \cdot \text{Гл0} + 0,16 \cdot \text{ГлПП} + 2,56 \cdot \text{ТГ} + 1,73 \cdot \text{ХС} - \text{ЛПНП} + 28,68 \cdot \text{ХС} - \text{ЛПВП} - 0,28 \cdot \text{ДлитСД2} - 62,17 \quad (2)$$

Прогностическое решение принимали как выбор той ФК, которая имеет большее значение. Так, если $\text{ФК1} > \text{ФК2}$, то прогноз — возможна определенная стабилизация патологического процесса при условии малого стажа диабета, адекватного управления АД, гликемическим контролем (компенсацией углеводного обмена), контролем липидного спектра крови. В случае если $\text{ФК1} < \text{ФК2}$, то прогноз — вероятность прогрессирования патологического процесса при большем стаже диабета, имеется потребность коррекции антигипертензивной терапии, липидного спектра крови.

Модель имеет информативность 82,4 % и уровень статистической значимости $p = 0,03$.

Характеристики дискримінантної моделі морфометричних і біохімічних показателів метаболічного синдрому і сахарного діабета 2 типу на різних стадіях діабетическої ретинопатії

Набір перемінних в моделі	Стандартизовані коефіцієнти функції дискримінації (ФД)	Інформативність (%) і статистическа значимість моделі (р)	Координати центроїдів	
			ФД1 ДР 1 стадії	ФД2 ДР 2 + 3 стадії
САД	- 0,16	82,4 % р = 0,03	- 0,39	0,94
ДАД	- 0,20			
Триглицериди	- 0,24			
Глюкоза натощак	0,72			
Постпрандіальна глюкоза	- 0,42			
ХС ЛПНП				
ХС ЛПВП	0,72			
Длительность СД 2 типа	0,33			
	0,69			

Примечание. ДР — діабетическа ретинопатія, ФД — функція дискримінації, р — рівень достовірності.

ВЫВОДЫ

Наибольшее влияние на прогрессирование ДР оказывают тощаковая гипергликемия, содержание ХС ЛПНП и длительность СД 2 типа от момента постановки диагноза.

Разработанная математическая модель оценки кластеров метаболічного синдрому в развитии и прогрессировании діабетическої ретинопатії у больных сахарным діабетом 2 типа имеет информативность 82,4 % и уровень достоверной статистической значимости $p = 0,03$.

** Роботу виконано в рамках прикладної НДР № 0119U001420 Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України «Роль гормонально-метаболічних предикторів у формуванні та розвитку діабетическої ретинопатії» та договорів про науково-практичну співпрацю з Дніпропетровською медичною академією МОЗ України. Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.*

Автори гарантують колективну відповідальність за дані, опубліковані в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas / ed. : D. Cavan, J. da Rocha Fernandes, L. Makaroff. Seventh Edition. International Diabetes Association, 2017. URL: <http://www.diabetesatlas.org/>.
2. Serdyuk VN, Ishhenko VA. Morphometrial and biochemical clusters of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus at different stages of diabetic retinopathy. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2016; 7(79):69-74. doi.org/10.22141/2224-0721.7.79.2016.86421.
3. Malachkova N, Komarovskaya I, Kyryliuk M. The level of blood glucose and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2017;13(3): 27-32. DOI: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104108.
4. Kyryliuk ML, Serdiuk VM, Pylypenko LYU. Influence of the factors of the progression of diabetics rethinopathy on the concentration of blood fibrinogen at type 2 diabetes as the component of metabolic syndrome. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2017;4(60):64-69. doi.org/10.24026/1818-1384.4(60).2017.118769.
5. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III. *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
6. Grundy Scott M, Cleeman James I, Daniels Stephen R. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005;112:2735-2752. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404.
7. Kohner EM, Porta M. Screening for diabetic retinopathy in Europe: A field handbook. – Boehringer Mannheim, Italy. 1992.
8. Glantz SA. Primer of biostatistics. 4th Edition. McGraw-Hill, New York, St. Louis, San-Francisco, Madrid, Milan, Sydney, Tokyo, Toronto. 1994.

РЕЗЮМЕ

Прогностическая значимость кластеров метаболического синдрома в оценке риска прогрессирования диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа*М. Л. Кирилюк, В. А. Ищенко*

Актуальность. Сейчас в мире каждый 11 взрослый человек болеет сахарным диабетом (СД). Диабетическая ретинопатия (ДР) является основной причиной слепоты у пациентов в возрасте от 20 до 74 лет. Ожидается, что около 4-х млн людей во всем мире потеряют зрение от ДР.

Цель работы — разработка математической модели оценки кластеров метаболического синдрома в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии у больных СД 2 типа и с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Исследования проведены у 59 пациентов обоего пола с МС, СД 2 типа и ДР (средний возраст $58,2 \pm 0,99$ лет, средний стаж диабета $9,19 \pm 0,16$ лет), которых в зависимости от стадии ДР разделили на 3 исследуемые группы. Критерием включения в исследование было добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями невключения были наличие эндокринной и соматической патологии, приводящей к ожирению (синдром Кушинга, гипотиреоз, постпубертатная форма диспитуитаризма, синдром поликистозных яичников, церебральное ожирение, другие эндокринопатии, в том числе наследственные), СД 1 типа, острые инфекционные заболевания, онкологические заболевания (в т. ч. в анамнезе), декомпенсация коморбидной патологии, психические расстройства, приём нейролептиков и антидепрессантов, наличие протеинурии, клинически значимого макулярного отека, глаукомы и катаракты. Диагноз ДР ставился согласно классификации Kohner E. и Porta M. (1992), в которой выделяют 3 основных стадии ДР: непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную.

Результаты и обсуждение. При исследовании морфометрических и биохимических кластеров метаболического синдрома с помощью дисперсионного и дискриминантного анализа показано, что наибольшее влияние на прогрессирование ДР оказывают тощаковая гипергликемия, содержание ХС ЛПНП в крови и длительность СД 2 типа от момента постановки диагноза.

Выводы. Разработанная математическая модель оценки изученных кластеров МС в развитии и прогрессировании ДР имеет информативность 82,4 % и уровень достоверной статистической значимости $p = 0,03$.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, метаболический синдром, математическая модель.

РЕЗЮМЕ

Прогностична значимість кластерів метаболічного синдрому в оцінці ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу*М. Л. Кирилюк, В. А. Іщенко*

Актуальність. Зараз у світі кожна 11 доросла людина хворіє на цукровий діабет (ЦД). Діабетична ретинопатія (ДР) є основною причиною сліпоты в пацієнтів у віці від 20 до 74 років. Очікується, що близько 4-х млн людей у всьому світі втратять зір від ДР.

Мета роботи — розробка математичної моделі оцінки кластерів метаболічного синдрому (МС) в розвитку і прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2 типу та метаболічний синдром.

Матеріали та методи. Дослідження, проведені у 59 пацієнтів обох статей з МС, ЦД 2 типу та ДР (середній вік $58,2 \pm 0,99$ років, середня тривалість діабету $9,19 \pm 0,16$ років), яких у залежності від стадії ДР розділили на 3 досліджувані групи відповідно до стадії ДР. Критерієм включення в дослідження була добровільна інформована згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями невключення були наявність ендокринної та соматичної патології, яка призводить до ожиріння (синдром Кушинга, гіпотиреоз, постпубертатна форма диспитуитаризма, синдром полікістозних яєчників, церебральне ожиріння, інші ендокринопатії, у тому числі спадкові), ЦД 1 типу, гострі інфекційні захворювання, онкологічні захворювання (у т. ч. в анамнезі), декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків і антидепресантів, наявність протеїнурії, клінічно значимого макулярного набряку, глаукоми і катаракти. Діагноз ДР ставився за класифікацією Kohner E. і Porta M. (1992), у якій виділяють 3 основні стадії ДР: непролиферативну, препролиферативну і пролиферативну.

Результати та обговорення. При дослідженні морфометричних і біохімічних кластерів МС за допомогою дисперсійного та дискримінантного аналізу показано, що найбільший вплив на прогресуван-

ня ДР мають гіперглікемія натще, вміст ХС ЛПНЩ в крові і тривалість ЦД 2 типу від моменту постановки діагнозу.

Висновки. Розроблено математичну модель оцінки кластерів МС в розвитку і прогресуванні ДР, що має інформативність 82,4 % і рівень достовірної статистичної значущості $p = 0,03$.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, метаболічний синдром, математична модель.

SUMMARY

The prognostic significance of metabolic syndrome clusters in assessing the risk of progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes

M. L. Kyryliuk, V. A. Ishchenko

Background. Now in the world, every 11 adults suffer from diabetes mellitus. Diabetic retinopathy (DR) is the main cause of blindness in patients aged 20 to 74 years. It is expected that about 4 million people worldwide will lose their sight due to DR. The goal is to develop a mathematical model for assessing clusters of metabolic syndrome in the development and progression of DR in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. Studies were conducted in 59 patients of both sexes with MS, T2DM and DR (mean age 58.2 ± 0.99 years, average length of diabetes $9.19 \pm$

0.16 years), which depending on the stage of DR were divided into 3 subjects groups. The criterion for inclusion in the study was the voluntary informed consent of the patient to participate in the study. The criteria for non-inclusion were the presence of endocrine and somatic pathology leading to obesity (Cushing's syndrome, hypothyroidism, postpubertal form of dispituitarism, polycystic ovary syndrome, cerebral obesity, other endocrinopathy, including hereditary), type 1 diabetes mellitus, acute infectious disease, cancer, decompensation comorbid pathology, mental disorders, taking neuroleptics and antidepressants, the presence of proteinuria, clinically significant macular edema, glaucoma and cataracts. The diagnosis of DR was made according to the classification of Kohner E. and Porta M. (1992), in which there are 3 main stages of DR: non-proliferative, preproliferative and proliferative.

Results and discussion. Using ANOVA and discriminant analysis, it was shown that fasting hyperglycemia, content of blood LDL cholesterol and the duration of T2DM from the time of diagnosis have the greatest impact on the progression of DR.

Conclusion. The developed mathematical model for evaluating the studied clusters of MS in the progression of DR has an informative value of 82.4 % and a level of reliable statistical significance of $p = 0.03$.

Key words: diabetic retinopathy, metabolic syndrome, mathematical model.

Дата надходження до редакції 05.02.2019 р.