УДК 616-092

Метод прогнозування розвитку артеріальної гіпертензії при цукровому діабеті 1-го та 2-го типу

Л.А. Могильницька
Хмельницька обласна лікарня

Мета дослідження: **побудувати математичні моделі для оцінювання вірогідності розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) при цукровому діабеті (ЦД) 1-го та 2-го типу на підставі традиційних факторів ризику серцево-судинної захворювань та вмісту ендотеліальних вазоактивних факторів.**
Матеріали та методи. **У дослідженні взяли участь 97 осіб. Обстежено 33 пацієнта з ЦД 1-го типу, з них 23 хворих на АГ та 10 з нормальним артеріальним тиском. Під спостереженням перебували також 64 хворих на ЦД 2-го типу: 41 пацієнт з АГ та 23 з нормальним артеріальним тиском.**
Усім пацієнтам визначали індекс маси тіла (ІМТ), глюкозу крові, HbA1c, загальний холестерин, ліпопротеїди високої щільності, ліпопротеїди низької щільності, тригліцериди, інсулін, індекс HOMA, Caro, а також вміст EMAP-II, фібронектину, VEGF, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектину у сироватці крові імуноферментним методом. Ендотелійзалежну дилатацію визначали за стандартною методикою Целермайера. Статистичне оброблення даних проводили методом логістичної регресії.
Результати. **У хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу серед 15 факторів відібрані 3, що чинили провокуючий вплив на розвиток артеріальної гіпертензії: глюкоза крові, EMAP-II, фібронектин. У пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу серед 18 факторів встановлено 5, поєднання яких мало провокуючий вплив на розвиток артеріальної гіпертензії: ІМТ, HbA1c, тригліцериди, ICAM-I, ендотелійзалежна дилатація. На підставі отриманих математичних формул розроблена комп'ютерна програма «Оцінювання вірогідності розвитку артеріальної гіпертензії при цукровому діабеті».**
Заключення. **Комп'ютерна програма «Оцінювання вірогідності розвитку артеріальної гіпертензії при цукровому діабеті» та математичні моделі, що лягли в її основу, дозволяє виявити фактори ризику артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го та 2-го типу. Своєчасно розпочата профілактична робота, постійний контроль факторів ризику дозволяє попередити розвиток АГ у цих пацієнтів.**
Ключові слова*: цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, математичне моделювання.*

Поєднання цукрового діабету (ЦД) та артеріальної гіпертензії (АГ) суттєво впливає на прогноз стосовно серцево-судинної патології, здатність досягти цільових рівнів компенсації вуглеводного обміну та артеріального тиску, зумовлює прогресування артеріальної гіпертензії через ушкодження серця, судин та нирок, що призводить у подальшому до розвитку серце-судинних катастроф [7]. З іншого боку, низькоградієнтне запалення та ендотеліальна дисфункція при ЦД призводять до ремоделювання судин та посилення жорсткості судинної стінки, тим самим зумовлюють розвиток АГ [3].

Мета дослідження: побудувати математичні моделі для оцінювання ризику розвитку АГ при ЦД 1-го та 2-го типу на підставі традиційних факторів ризику серцево-судинної захворювань та вмісту ендотеліальних вазоактивних факторів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 97 осіб. Обстежено 33 пацієнта з ЦД 1-го типу, з них 23 хворих на АГ та 10 – з нормальним артеріальним тиском. Під спостереженням перебували також 64 особи з ЦД 2-го типу: 41 хворий на АГ та 23 з нормальним артеріальним тиском.

Усім хворим розраховували індекс маси тіла:

ІМТ = маса тіла(кг)/зріст у квадраті ($м^2$)

Для дослідження вуглеводного обміну визначали вміст глюкози в крові біохімічним методом безпосередньо в тих зразках венозної крові, що використовувалися для подальших досліджень на автоматичному біохімічному аналізаторі Advia 1800 (Siemens, США). Досліджували також рівень HbA1c методом рідинної іонообмінної хроматографії високого тиску за допомогою системи D10 (BIO-RAD, США).

Усім хворим проводили дослідження ліпідного спектра крові. Проводили визначення загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці венозної крові ферментативним колориметричним методом з використанням наборів реагентів «Randox HUM ASY» (Великобританія) на біохімічному аналізаторі D10 (BIO-RAD, США). Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) обчислювали за формулою Friedwald W.T. [4]:

ЛПНЩ = ЗХС – ЛПВЩ – ТГ/5.

Для визначення чутливості тканин до інсуліну та виявлення інсулінорезистентності ми підраховували індекс HOMA та Caro. Індекс HOMA рахували за формулою:

HOMA = рівень глюкози крові натще х вміст інсуліну/22,5 [6].

Індекс Caro = рівень глюкози крові натще/вміст інсулін крові натще [5].

У той самий візит усім хворим проводили дослідження ендотелійзалежної дилатації за стандартною методикою Целеймаєра [2].

Визначення ендотеліальних вазоактивних факторів проводили імуноферментним методом:

– EMAP-II, фібронектин – за допомогою сорбційних колонок «Amprer» (Amersham Lifesilence) та тест-систем «Amersham pharmacia biotech» (England),

– VEGF – з використанням набору реагентів для кількісного визначення VEGF Life technologies (Invitrogen),

– молекули міжклітинної адгезії (ICAM-1) – з використанням набору реагентів для кількісного визначення молекули міжклітинної адгезії-1 eBioscience (Bender MedSystems),

– молекули судинно-клітинної адгезії (VCAM-1) – з використанням набору реагентів ProcartaPlex Rat VCAM-1 Simplex,

– Е-селектину – з використанням набору реагентів для кількісного визначення sE-селектину eBioscience (Bender MedSystems),

– інсуліну у сироватці крові – «Cloud-Clone Corp. Wuhan» (USA).

Дослідження проводилися на плошковому ELISA-аналізаторі «Stat Fax-303 Plus» (USA). Виконання методики здійснювалося згідно з вимогами фірми-виробника тест-систем.

Для статистичного оброблення отриманих даних використовували метод логістичної регресії [1].

Таблиця 1

Чинники виникнення АГ у пацієнтів з ЦД 1-го типу

Показник	Умовні позначення	Коефіцієнти регресії, β_1
Глюкоза, ммоль/л	V1	-1,470
Фібронектин, пмоль/мл	V2	0,071
EMAP-II, нг/мл	V3	1,282
Константа β_0		-13,667

Примітки: Достовірність обчислених коефіцієнтів моделі – p<0,0001; R-квадрат Надельккеркеса (R SquareNadelkerkes) – 0,71.

Таблиця 2

Фактори ризику виникнення АГ у пацієнтів з ЦД 2-го типу

Фактори	Умовні позначення	Коефіцієнти регресії, β_1
ІМТ, кг/м^2	V1	0,209
HbA1c,%	V2	0,066
ТГ, ммоль/л	V3	1,122
ICAM-I, нг/мл	V4	0,018
Ендотелійзалежна дилатація, %	V5	-0,761
Константа β_0		-10,980

Примітки: Достовірність обчислених коефіцієнтів моделі – p<0,0001; R-квадрат Надельккеркеса (R SquareNadelkerkes) – 0,55.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час виконання роботи нами досліджувались 15 чинників, що можуть впливати на розвиток АГ: вік, ІМТ, вміст HbA1c, глюкози крові, ЗХС, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ, рівні фібронектину, EMAP-II, VEGF, ICAM-I, VCAM-1, Е-селектину, ендотелійзалежна дилатація. Застосовували покроковий, з включенням ознак, метод логістичної регресії.

Серед 15 чинників, що аналізувались, виявлено три, які в сукупності мають вплив на виникнення АГ у пацієнтів з ЦД 1-го типу (табл. 1).

Отже, 71% дисперсії щодо розвитку АГ у пацієнтів з ЦД 1-го типу можна пояснити за допомогою включених у регресійну модель вказаних чинників, а інші 29% залежать від чинників, які не включались у регресійний аналіз (генетика, спосіб життя тощо).

Усі три фактори, що були відібрані, а саме: вміст глюкози в крові, рівень фібронектину та EMAP-II, мають провокуючу дію на вірогідність розвитку АГ у хворих на ЦД 1-го типу. Тобто, чим вищі значення цих факторів, тим вища ймовірність розвитку АГ.

Перевірка результатів прогнозування згідно з отриманими коефіцієнтами у наявній базі даних дозволяє констатувати: ймовірність того, що пацієнти матимуть АГ при високому ризику, тобто чутливість методу становить 91,3%; ймовірність не мати АГ при низькому ризику, тобто специфічність становить 70,0%, а точність (зважена середня арифметична поміж чутливістю та специфічністю) – 84,8%.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, вираховуємо значення ***R*** для визначення вірогідності розвитку АГ у пацієнтів з ЦД 1-го типу:

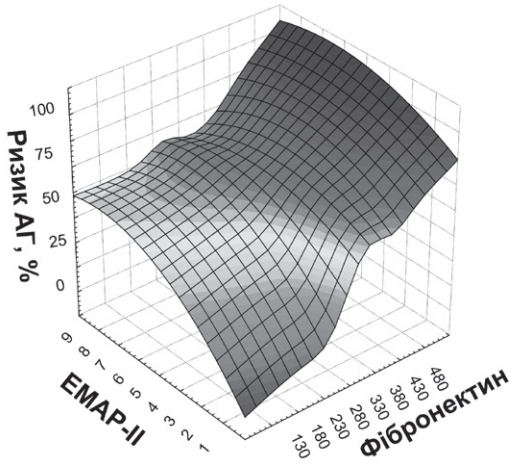
$$R = -1{,}470 * V1 + 0{,}071 * V2 + 1{,}282 * V3 - 13{,}667 \quad (1)$$

Для кращого розуміння функціонування запропонованої моделі слід розглянути ***клінічний приклад № 1***. Пацієнт з ЦД 1-го типу має наступні показники: рівень глюкози – 13,2 ммоль/л; рівень фібронектину – 381,67 пмоль/мл; EMAP-II – 6,483нг/мл. Підставивши дані у рівняння отримуємо:

$$R = -1{,}470*13{,}2 + 0{,}071*381{,}67 + 1{,}282*6{,}483 - 13{,}667 = 2{,}34$$

$$a = \frac{1}{1+e^{2{,}34}} * 100\% = 91{,}2\%$$

Згідно з даними обчислень у такого пацієнта існує високий ризик мати АГ. При порівнянні з базою даних даний пацієнт насправді має АГ, тобто наш прогноз справдився.



Мал. 1. Взаємозв'язок між ризиком АГ у пацієнтів з ЦД 1-го типу та рівнями EMAP II і фібронектину

Клінічний приклад №2. Пацієнт з ЦД 1-го типу має наступні показники: рівень глюкози – 11,4 ммоль/л; фібронектину – 332,63 пмоль/мл; EMAP-II – 3,734 нг/мл. Підставивши дані у рівняння отримуємо:

$$R = -1{,}470*11{,}4 + 0{,}071*332{,}63 + 1{,}282*3{,}734 - 13{,}667 = -2{,}02$$

$$a = \frac{1}{1+e^{2{,}02}} * 100\% = 11{,}7\%$$

Згідно з даними обчислень, у такого пацієнта ризик розвитку АГ низький (як вже зазначалось, низьким ризиком є значення до 50,0%). При порівнянні з базою даних цей пацієнт насправді не має АГ, тобто наш прогноз теж справдився.

З даного рівняння чітко простежується той факт, що ризик АГ у пацієнтів з ЦД 1-го типу зростає зі збільшенням рівнів EMAP II і фібронектину (мал. 1).

У хворих на ЦД 2-го типу було досліджено 18 чинників: вік, ІМТ, вміст HbA1c, глюкоза крові, ЗХС, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ТГ, інсулін, індекс HOMA, індекс Caro, рівні фібронектину, EMAP-II, VEGF, ICAM-I, VCAM, Е-селектину, ендотелійзалежна дилатація. З 18 факторів, що аналізувались, встановлено п'ять, які, у разі поєднаної дії впливають на виникнення АГ у пацієнтів з ЦД 2-го типу (табл. 2.)

Отже, 55% дисперсії щодо розвитку АГ у пацієнтів з ЦД 2-го типу можна пояснити за допомогою чинників, що включені у регресійну модель, а інші 45% залежать від чинників, які не включали в регресійний аналіз (генетика, спосіб життя тощо).

Отже, встановлено, що з шести факторів, п'ять мають провокуючу дію, а саме, ІМТ, HbA1c, ТГ, ICAM-I. Тобто, чим вищий їхній рівень, тим вища ймовірність розвитку АГ. Один фактор – рівень ендотелійзалежної дилатації – має превентивну дію, що означає, чим вищим буде її рівень, тим нижча вірогідність розвитку АГ у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Перевірка результатів прогнозування згідно з отриманими коефіцієнтами у наявній базі даних дозволяє констатувати: ймовірність того, що пацієнти матимуть АГ при високому ризику, тобто чутливість методу становить 85,4%; ймовірність не мати АГ при низькому ризику, тобто специфічність становить 78,3%, а точність (зважена середня арифметична поміж чутливістю та специфічністю) – 82,8%.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, можемо отримувати значення ***R*** для визначення вірогідності розвитку АГ у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу:

$$R = 0{,}209 * V1 + 0{,}066 * V2 + 1{,}122 * V3 + 0{,}018 * V4 - 0{,}761 * V5 - 10{,}980 \text{ (мал.2)}$$

Клінічний приклад №3. Пацієнт з ЦД 2-го типу має наступні аналізовані показники: ІМТ – 32,7; HbA1c – 10,9; ТГ – 2,5; ICAM-I – 235,42; FMD – 2,85. Підставивши дані у рівняння отримуємо:

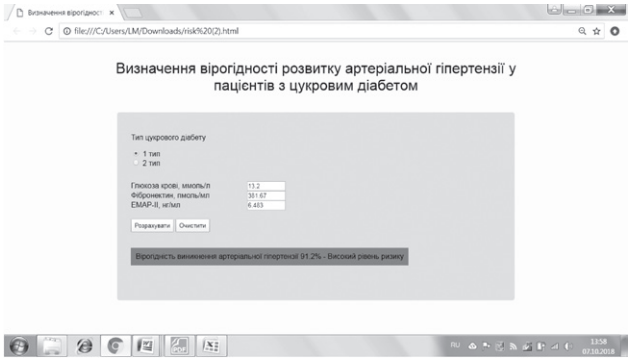
$$R = 0{,}209 * 32{,}7 + 0{,}066 * 10{,}9 + 1{,}122 * 2{,}5 + 0{,}018 * 235{,}42 - 0{,}761 * 2{,}85 - 10{,}980 = 1{,}45$$

$$a = \frac{1}{1 + e^{-1{,}45}} * 100\% = 80{,}96\%$$

Отже, згідно з даними обчислень у такого пацієнта існує високий ризик розвитку АГ. При порівнянні із базою даних цей пацієнт насправді має АГ, тобто наш прогноз справдився.

Для автоматичного розрахунку ризику розвитку АГ при ЦД 1-го та 2-го типу було розроблено електронну програму «Оцінювання вірогідності розвитку артеріальної гіпертензії при цукровому діабеті» (мал. 2).

Завдяки нашій розробці лікар має змогу розрахувати ймовірність виникнення АГ у пацієнтів, увівши необхідні результати обстеження. Програма, використовуючи формули, що отримані нами при проведенні розрахунків за методом логістичної регресії розраховує ризик розвитку АГ. Водночас слід зазначити, що розрахунок здійснюється згідно із зазначеними вище формулами окремо для ЦД 1-го та ЦД 2-го типу.



Мал. 2. Інтерфейс програми «Оцінювання вірогідності розвитку артеріальної гіпертензії при цукровому діабеті»

Користувач обирає тип ЦД, після чого висвічується перелік доведених факторів ризику, які мають вплив на розвиток АГ. Для ЦД 1-го типу – глюкоза крові, фібронектин, EMAP-II; для ЦД 2-го типу – ІМТ, HbA1c, тригліцериди, ICAM-1, ендотелійзалежна дилатація. Після цього слід заповнити поля показників наведених факторів або вводячи цифри з клавіатури, або за допомогою кнопок «вверх/униз» відповідного поля. Слід вводити абсолютні значення показників для кожного хворого окремо. Після введення необхідних даних натискаємо кнопку «Розрахувати», програма автоматично розрахує та покаже результат підрахунку вірогідності ризику розвитку АГ. Граничним значенням розподілу на низький та високий ризик вибрано стандартне для логістичної регресії 50%.

Отже, якщо ризик розвитку буде <50%, то результат оцінюється як низький та висвічується зеленим кольором, >50% – високий – висвічується червоним кольором. Для повторного використання програми слід натиснути кнопку «Очистити», яка стирає попередньо внесенні значення.

Для роботи програми необхідний комп'ютер під керуванням будь-якої операційної системи (Windows, Linux, MacOC). Обов'язковою є наявність встановленого браузера (Internet Explorer, Opera, Chrome, Firefox), в якому запускається та працює програма. Додаткових системних вимог програма не має.

ВИСНОВКИ

Комп'ютерна програма «Оцінювання вірогідності розвитку артеріальної гіпертензії при цукровому діабеті» та математичні моделі, що лягли в її основу, дозволяє виявити фактори ризику артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів з цукровим діабетом як 1-го, так і 2-го типу. Своєчасно розпочата профілактична робота, постійний контроль над факторами ризику дозволять запобігти появі АГ у даної когорти пацієнтів.

Метод прогнозирования развития артериальной гипертензии при сахарном диабете 1-го и 2-го типа

Л.А. Могильницкая

Цель исследования: построение математической модели для оценки вероятности развития артериальной гипертензии (АГ) при сахарном диабете (СД) 1-го и 2-го типа на основании традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и наличия эндотелиальных вазоактивных факторов.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 97 человек. Обследованы 33 пациента с сахарным диабетом 1-го типа: 23 с артериальной гипертензией и 10 с нормальным артериальным давлением. Также под наблюдением было 64 больных с сахарным диабетом 2-го типа: 41 пациент с артериальной гипертензией и 23 – с нормальным артериальным давлением. Всем пациентам определяли ИМТ, глюкозу крови, HbA1c, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, инсулин, индекс HOMA, Caro, а также содержание EMAP-II, фибронектина, VEGF, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина в сыворотке крови иммуноферментным методом. Эндотелийзависимую дилатацию определяли по стандартной методике Целермайера. Статистическая обработка данных проводилась методом логистической регрессии.

Результаты. У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа среди 15 факторов отобраны 3, которые провоцировали развитие АГ: глюкоза крови, EMAP-II, фибронектин. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа среди 18 факторов установлено 5, сочетание которых имело провоцирующее влияние на развитие АГ: ИМТ, HbA1c, триглицериды, ICAM-I, эндотелийзависимая дилатация. На основании полученных математических формул разработана компьютерная программа «Оценка вероятности развития артериальной гипертензии при сахарном диабете».

Заключение. Компьютерная программа «Оценка вероятности развития артериальной гипертензии при сахарном диабете» и математические модели, которые легли в ее основу, позволяет выявить факторы риска артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Своевременно начатая профилактическая работа, постоянный контроль факторов риска позволяет предотвратить развитие АГ у этих пациентов.

Ключевые слова*: сахарный диабет, артериальная гипертензия, математическое прогнозирование.*

Method of prediction the development of arterial hypertension in type 1 and 2 diabetes

L.A. Mogylnytska

The objective: to create a mathematical model of prediction the development arterial hypertension in type 1 and type 2 diabetes based on traditional risk factors for cardiovascular diseases and the serum level of vascular endothelial factors.

Materials and methods. The study was attended by 97 people. We examined 33 type 1 diabetes patients: 23 hypertensive and 10 non-hypertensive. Also 64 type 2 diabetes patients: 41 hypertensive and 23 non-hypertensive. Were studied BMI, blood glucose, HbA1c, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, insulin, HOMA, Caro, serum level of EMAP-II, fibronectin, VEGF, ICAM-1, VCAM-1, E-selectin by immunoenzyme assay in all patients. Endothelial-dependent dilatation was investigated by Celermajer metod. Static analysis was performed by metod of logistic regression.

Results. In type 1 diabetes patient, among 15 factors, 3 were selected that had a provocative effect on the development of arterial hypertension: blood glucose, EMAP-II, fibronectin. In type 2 diabetes patients, among 18 factors, 5 were identified, the combination of which had a provocative effect on the development of arterial hypertension: BMI, HbA1c, triglycerides, ICAM-1, endothelial-dependent dilatation. A computer program «Estimation of prediction the development arterial hypertension in diabetes mellitus» has been launched based on the obtained mathematical formulas.

Conclusion. A computer program «Estimation of prediction the development arterial hypertension in diabetes mellitus» and mathematical models, which formed the basis for it, allow identifying risk factors for arterial hypertension in type 1 and type 2 diabetes patients. Early started preventive work, continuous monitoring of risk factors helps prevent the development of arterial hypertension in these patients.

Key words*: diabetes, arterial hypertension, mathematical prediction.*

Сведения об авторе

Могильницкая Лилия Анатольевна – Хмельницкая областная больница, 29000, г. Хмельницкий, ул. Пилотская, 1; тел.: (067) 256-57-08, (050) 376-14-79

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. – М.: Мед. информ. агентство, 2007. 480 с.
2. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk for atherosclerosis. Lancet. 1992; 340(8828): 1111-5.
3. Ferreira I, Hovind P, Schalkwijk CG, Parving HH, Stehouwer CDA, Rossing P. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction as predictors of pulse pressure and incident hypertension in type 1 diabetes: a 20 year life-course study in an inception cohort. Diabetologia. 2018;61(1):231-241.
4. Friedewald WT, Levy R, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972; 18(6): 499-502.
5. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(8): 2694-8.
6. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28(7): 412-9.
7. Thorand B, Baumert J, Chambless L, et al. Elevated markers of endothelial dysfunction predict type 2 diabetes mellitus in middle-aged men and women from the general population. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006;26(2):398–405.

Статья поступила в редакцию 08.10.2018