

## **Состояние вегетативного статуса и моделирование индивидуального риска СД 2**

Изучено состояние вегетативного статуса у лиц (n=196) с факторами риска сахарного диабета 2 типа (СД 2) такими как, нарушение толерантности к глюкозе и нарушение гликемии натощак, ожирение, артериальная гипертензия и наличие родственников с СД 2, ожирением или АГ в анамнезе. С целью первичной профилактики СД 2, разработан метод оценки индивидуального риска СД 2, на основе выявления фенотипических маркеров данного заболевания, среди показателей кардиоинтервалограммы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, первичная профилактика, кардиоинтервалограмма, фенотипические маркеры.

E.I. Shishko, V.N. Rostovcev, I.I. Novik

The state of vegetative status and modeling of individual risk of diabetes mellitus type 2

We have studied a state of vegetative status in subjects with risk factors of diabetes mellitus type 2 (DM 2), including impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose, obese adults and first-degree relatives of patients with diabetes, obese or hypertension. With the purpose of primary prevention of DM 2, the method of an estimation of individual risk DM 2 is developed, on the basis of revealing phenotypes markers of the given disease, among parameters cardiointervalgramme.

Key words: diabetes mellitus type 2, primary prevention, phenotypic markers, cardiointervalgramme.

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 НТоЩГ), 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 времени 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.

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

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

где  $P_i$  – риск по одному гликемического индексу у данного пациента,  
 $P_{\max} = |r_i|$ ,  $r_i$  – коэффициент точечно-бисериальной корреляции гликемического индекса с патологическим состоянием.

После перенормировки данного показателя по формуле  $IP_{\Pi} = 2$  (IP-30), где  $IP_{\Pi}$  - перенормированный индивидуальный риск, были сформированный три группы: низкого, среднего и высокого риска (см.табл.1).

Таблица 1

Средний перенормированный индивидуальный риск СД 2

<b>Риск</b>	<b>Низкий риск n=56</b>	<b>Средний риск n=51</b>	<b>Высокий риск n=73</b>
<b>IP<sub>π</sub></b>			
<b>M±m, %</b>	<b>11,6±0,03</b>	<b>31±0,05</b>	<b>56,2±0,06</b>
<b>Min-max</b>	<b>0-22</b>	<b>20-54</b>	<b>44-88</b>

В исследование были включены клинические (заполнение анамнестических анкет, определение массы тела (индекса массы тела), окружности талии и бедер (индекса ОТ/ОБ)), лабораторные (определение гликемии натощак и после приема 75 г. глюкозы при проведении орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), измерение уровней общего холестерина и триглицеридов), 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  $Mo2$  ( $a1$ ,  $a2$ ,  $h1/h2$ ,  $a1+a2$ ,  $a1/a2$ ,  $a1/RR$ ,  $a2/RR$ ,  $a1+a2/RR$ ,  $a1/a1+a2$ ). 4. Стабильность тонуса крупных и мелких сосудов периферического сосудистого русла соответственно в покое и ортостазе  $AMo1$  и  $AMo2$  ( $a1$ ,  $a2$ ,  $h1/h2$ ,  $a1+a2$ ,  $a1/a2$ ,  $a1/RR$ ,  $a2/RR$ ,  $a1+a2/RR$ ,  $a1/a1+a2$ ). 5. Вариабельность тонуса крупных и мелких сосудов периферического сосудистого русла соответственно в покое и ортостазе  $dX1$  и  $dX2$  ( $a1$ ,  $a2$ ,  $h1/h2$ ,  $a1+a2$ ,  $a1/a2$ ,  $a1/RR$ ,  $a2/RR$ ,  $a1+a2/RR$ ,  $a1/a1+a2$ ). 6. Напряженность режима работы сердечно-сосудистой системы в ответ на изменение положения тела  $BAEW$  ( $BAEW$   $a1/RR$ ,  $BAEW$   $a2/RR$ ,  $BAEW$  ( $a1+a2$ )/RR,  $BAEW$   $b/RR$ ,  $BAEW$   $a1$ ,  $BAEW$   $a2$ ).

Кроме обычных методов статистического анализа данных, использовали анализ фенотипических ассоциаций на основе точечно-бисериальных коэффициентов 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. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительный анализ фотоплетизмографических показателей

	Группы риска, М±m		
	низкого n=56	среднего n=51	высокого n=73
BAEW a1/(a1+a2)	1,3±0,023 <sup>^</sup>	3,03±0,1	2,3±0,04
Dx2 h/произв.	2,3±0,02 <sup>^</sup>	1,9±0,02*	2,4±0,01
AMo2 b/RR	16,4±0,15 <sup>^</sup>	20,2±0,2*	16,2±0,08
Mo2 a1	0,071±0,0001 <sup>^</sup>	0,061±0,0001*	0,078±0,0001
IN2 b/RR	3627±77,18 <sup>^</sup>	6117±155,4*	3570±69,4
AMo2 a1	18,4±0,19 <sup>^</sup>	22,8±0,2*	17,3±0,12
Dx2 a1	0,065±0,001 <sup>^</sup>	0,043±0,0001*	0,069±0,0001
Dx1 a2	0,055±0,0001 <sup>^</sup>	0,035±0,0001**	0,061±0,0001
AMo2 a2	14,8±0,14 <sup>^</sup>	18,78±0,17**	14,4±0,08
Dx2 a1/RR	0,24±0,003 <sup>^</sup>	0,18±0,002*	0,26±0,001
IN2 a2/RR	40,6±0,5 <sup>^</sup>	52,6±0,6*	42,7±0,003
Dx1 a2/RR	0,19±0,002 <sup>^</sup>	0,14±0,001*	0,2±0,001
Dx2 a2	0,087±0,001 <sup>^</sup>	0,065± 0,001*	0,088±0,00001
IN2 a1	4596±101,9 <sup>^</sup>	7268±175,5*	3818±60,8
IN2 a2	1286±32,1 <sup>^</sup>	2198±55,6*	1125±15,5
Amo a2	18,52±0,2 <sup>^</sup>	22,4±0,2*	18,4±0,1
Mo2 a2	0,132±0,01 <sup>^</sup>	0,113±0,001*	0,124±0,001
Mo1 a1+a2	0,7±0,003 <sup>^</sup>	0,54±0,002*	0,71±0,001
IN2 a1/RR	132,1±2,3	165±2,1*	121,6±1,2
IN2 произв./A	315,6±4,1	361,1±7,3*	256,6±2,6
Mo1 h1(h1+h2)	1,02±0,003	1,1±0,005*	0,9±0,003
Mo2 h1(h1+h2)	2,0±0,02	2,1±0,014**	1,8±0,009

Примечание. \* -  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$  – vs группа высокого риска, <sup>^</sup> -  $p < 0,05$ ; <sup>^^</sup>  $p < 0,001$  – vs группа среднего риска.

Анализ показателей, не вошедших в таблицу 2 показал, что по степени гуморального, симпатического и парасимпатического влияния на регуляторную функцию сердечного ритма достоверного различия между группами выявлено не было. Из таблицы 2 видно, что у пациентов группы среднего риска, в отличие от двух других групп, отмечается достоверное увеличение стабильности тонуса мелких артериальных и венозных сосудов в ортостазе ( $AMo2 a1$ ,  $AMo2 a2$ ,  $AMo2 b/RR$ ,  $Amo a2$ ), снижении variability тонуса крупных и мелких сосудов периферического русла ( $Dx2 h/произв.$ ,  $Dx2 a1$ ,  $Dx1 a2$ ,  $Dx2 a1/RR$ ,  $Dx1 a2/RR$ ,  $Dx2 a2$ ) и повышение величины тонуса сосудов артериального периферического русла в покое и ортостазе, определяемой как  $Mo1 a1+a2$ ,  $Mo2 a2$ ,  $Mo2 a1$ . Интересно отметить, что у лиц с низким и высоким ИР величина тонуса сосудистого русла ( $Mo1 h1(h1+h2)$  и  $Mo2 h1(h1+h2)$ ) и напряженность механизмов регуляции сердечного ритма в ортостазе ( $IN2 a1/RR$  и  $IN2 произв./A$ ,  $IN2 a2$ ,  $IN2 a1$ ,  $IN2 a2/RR$ ,  $IN2 b/RR$ ) достоверно ниже, чем у пациентов со средним ИР и статистически достоверно не различаются между собой. Данные результаты характеризуют повышенную напряженность артериальных и венозных сосудов периферического русла в ортостазе у пациентов группы среднего риска.

Следует отметить, что все показатели КИГ у пациентов с низким и высоким риском сходны и достоверно не различаются между собой, в то время как антропометрические, лабораторные и инструментальные данные имеют статистически значимые различия. 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, кардиоинтервал (RR), мода в покое и ортостазе ( $Mo1$  и  $Mo2$  соответственно), индекс напряжения в покое и ортостазе (ИН 1 и ИН 2 соответственно), амплитуда моды в покое и ортостазе ( $AMo1$  и  $AMo2$  соответственно), вариационный размах в покое и ортостазе ( $Dx1$  и  $Dx2$  соответственно), индекс Баевского (BAEW) являются высоконаследуемыми (генетически детерминированными) признаками [1], нами проведен поиск фенотипических маркеров НТГ и СД 2.

Для выявления фенотипических маркеров заболевания нами проведен корреляционный анализ ИРп с достоверно различающимися антропометрическими, инструментальными, лабораторными и фотоплетизмографическими показателями в каждой группе риска (табл.3).

Таблица 3

Корреляционный анализ ИРп с антропометрическими, инструментальными, лабораторными и фотоплетизмографическими показателями.

Индивидуальный риск (ИР <sub>п</sub> )	Показатели	Группы риска					
		низкий, n=56		средний, n=51		высокий, n=73	
		*R	**P	R	P	R	P
Индивидуальный риск (ИР <sub>п</sub> )	Возраст, лет	0,47	<0,025	0,46	<0,05	--	--
	Индекс ОТ/ОБ	0,37	<0,025	--	--	--	--
	Тошачковая гликемия, ммоль/л	0,7	<0,001	0,4	<0,005	0,7	<0,001
	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	--	--	0,4	<0,025	--	--
	Триглицериды, ммоль/л	--	--	--	--	0,46	<0,025
	Холестерин, ммоль/л	--	--	--	--	0,5	<0,01
<b>Фотоплетизмографические показатели</b>							
Индивидуальный риск (ИР <sub>п</sub> )	BAEW a1/(a1+a2)	--	--	0,46	<0,05	-0,25	<0,025
	IN2 b/RR	--	--	--	--	--	--
	AMo2 a1	--	--	0,46	<0,05	--	--
	Dx1 a2	0,34	<0,05	--	--	--	--
	Dx2 a1/RR	--	--	--	--	-0,31	<0,025
	IN2 a1	--	--	0,48	<0,05	--	--
	IN2 a2	--	--	0,47	<0,01	--	--
	IN2 произв./A	--	--	0,45	<0,05	--	--
	Mo1 h1(h1+h2)	--	--	0,34	<0,05	--	--
	Mo2 h1(h1+h2)	--	--	0,42	<0,05	--	--

Примечание. \*R - коэффициент корреляции Пирсона; \*\*P - достоверность различий

Согласно данным, представленным в таблице 3, видно, что в трех группах ИР<sub>п</sub> достоверно коррелирует с уровнем тошачковой гликемии, а у пациентов со средним риском и с постпрандиальной гликемией. Интересно отметить тот факт, что у пациентов группы низкого риска ИР<sub>п</sub> имеет достоверную положительную связь с возрастом, индексом ОТ/ОБ (показатель инсулинорезистентности) и только с одним КИГ параметром (Dx1 a2). У лиц группы высокого риска, основу которой составляли лица с НТГ и НТощГ, в отличие от двух других групп, ИР<sub>п</sub> достоверно коррелировал с уровнем общего холестерина и триглицеридов, а также установлена отрицательная статистически значимая связь данного показателя с маркерами вегетативного статуса: BAEW a1/(a1+a2) и с Dx2 a1/RR.

Следует отметить, что наибольшее количество достоверных связей ИР<sub>п</sub> с фотоплетизмографическими показателями, выявлено в группе среднего риска: BAEW a1/(a1+a2), AMo2 a1, IN2 a1, IN2 a2, IN2 произв./A, Mo1 h1(h1+h2), Mo2 h1(h1+h2). 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]:

$$\text{ИФР} = (\sum P_i / \sum P_{\max}) * 100\%$$

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 сумма рисков по каждому маркеру нормируется по максимальному риску, который равен сумме модулей коэффициентов корреляции каждого маркера.

В результате, средний ИФР для пациентов группы среднего риска составил 32,9% (от 12,5 до 56,7%) и практически идентичен со средним ИРп – 31% (от 20 до 54%). С целью предварительной проверки эффективности разработанной модели, на первом этапе нами проведен корреляционный анализ ИРп 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 ИРп, повысила силу корреляционной связи ИРп 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./A, 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. // Здоровоохранение 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.// Рецепт. – 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.

Репозиторий БГМУ