

Метод прогнозирования риска развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с висцеральным ожирением и предиабетом

Ю.В. Нелаева¹, А.А. Нелаева¹, А.Е. Южакова^{✉2}, И.М. Петров¹, И.Ф. Шоломов¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

²ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр», Тюмень, Россия

Аннотация

Цель. Создать математическую модель, позволяющую прогнозировать развитие сахарного диабета 2-го типа (СД 2) у лиц с висцеральным ожирением и/или предиабетом.

Материалы и методы. Проанализированы клиничко-лабораторные данные 330 пациентов. Многофакторный регрессионный и косинор-анализ определили наиболее чувствительные параметры, влияющие на развитие СД 2. С помощью дискриминантного линейного анализа построена математическая модель прогнозирования СД 2 с подтверждением ее качества ROC-анализом.

Результаты. В исследуемых группах (СД 2) с предиабетом и без нарушений углеводного обмена ($n=110$) получены статистически значимые корреляции: между базальной температурой тела (БТТ) и суточной энергетической ценностью – СЭЦ ($r=0,5$; $p<0,0001$), амплитудой суточного ритма гликемии и окружностью талии ($r=-0,7$; $p=0,004$), возрастом и БТТ ($r=0,5$; $p<0,001$). В группах без нарушений углеводного обмена и предиабета множественный регрессионный анализ определил следующие значимые факторы, влияющие на развитие СД 2: суточная амплитуда БТТ, суточная амплитуда гликемии и время отхода ко сну ($p=0,001$), СЭЦ и время приема пищи ($p=0,0001$). Косинор-анализ суточной модели гликемии и БТТ установил амплитудно-фазовое смещение ($p=0,028$; $p=0,012$). Линейный дискриминантный анализ вывел прогностическую модель: $D=-16,845 + \text{возраст} \times 0,044 + \text{пол} \times 0,026 + \text{амплитуда суточного ритма БТТ} \times 1,424 + \text{амплитуда суточного ритма} \times 11,155 + \text{время отхода ко сну} \times 0,054 + \text{СЭЦ} \times 0,0001 + \text{окружность талии} \times 0,022 + \text{гликированный гемоглобин} \times 1,19$, где $-16,845$ – константа, $0,044$, $0,026$, $1,424$, $11,155$, $0,054$, $0,0001$, $0,022$, $1,19$ – коэффициенты линейной дискриминантной функции. При $D<0$ прогнозируется отсутствие развития СД 2, при $D>0$ – развитие СД 2 в ближайшее время. Коэффициент чувствительности – 92,5%, специфичности – 79,1% (ROC-анализ).

Заключение. Представленная прогностическая модель имеет высокую (92,5%) чувствительность за счет комбинации двух математических анализов. Большая часть примененных параметров относится к модифицируемым, что дает возможность использовать данную модель на профилактическом этапе.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, предиабет, висцеральное ожирение, математическое моделирование, косинор-анализ, дискриминантный анализ

Для цитирования: Нелаева Ю.В., Нелаева А.А., Южакова А.Е., Петров И.М., Шоломов И.Ф. Метод прогнозирования риска развития сахарного диабета 2-го типа у лиц с висцеральным ожирением и предиабетом. Терапевтический архив. 2024;96(10):942–949.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202870

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Method for predicting the risk of type 2 diabetes mellitus development in persons with visceral obesity and prediabetes

Yulia V. Nelaeva¹, Alsu A. Nelaeva¹, Anna E. Yuzhakova^{✉2}, Ivan M. Petrov¹, Igor F. Sholomov¹

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

²Multiprofile Consultative and Diagnostic Center, Tyumen, Russia

Abstract

Aim. To create a mathematical model, which will predict the development of type 2 diabetes mellitus (DM 2) in individuals with visceral obesity and/or prediabetes.

Materials and methods. Clinical and laboratory data of 330 patients were analyzed. Multivariate regression and cosinor analysis determined the most sensitive parameters influencing the development of DM 2. With the help of discriminant linear analysis, a mathematical model for predicting DM 2 was built, with confirmation of its quality by ROC analysis.

Results. In the studied groups (DM 2), prediabetes and without carbohydrate metabolism disorders ($n=110$), statistically significant correlations were obtained: between basal body temperature (BBT) and daily energy value – DEV ($r=0.5$; $p<0.0001$), circadian rhythm amplitude glycemia and waist circumference ($r=-0.7$; $p=0.004$), age and BBT ($r=0.5$; $p<0.001$). In groups without carbohydrate metabolism disorders and prediabetes, multiple regression analysis identified significant factors influencing the development of DM 2: daily amplitude of BBT, daily amplitude of glycemia and bedtime ($p=0.001$), DEV and meal time ($p=0.0001$). Cosinor analysis of the daily model of glycemia and BBT established an amplitude-phase shift ($p=0.028$; $p=0.012$). Linear discriminant analysis yielded a predictive model: $D=-16.845 + \text{age} \times 0.044 + \text{gender} \times 0.026 + \text{amplitude of circadian rhythm of BBT} \times 1.424 + \text{amplitude of circadian rhythm of glycemia} \times 11.155 + \text{bedtime} \times 0.054 + \text{DEV} \times 0.0001 + \text{waist circumference} \times 0.022 + \text{glycated hemoglobin} \times 1.19$, where -16.845 – constant, 0.044 , 0.026 , 1.424 , 11.155 , 0.054 , 0.0001 , 0.022 , 1.19 – coefficients of the linear discriminant function. At $D<0$ no development of DM 2 is predicted, at $D>0$ the development of DM 2 is in the near future. Sensitivity ratio – 92.5%, specificity – 79.1% (ROC analysis).

Conclusion. The presented predictive model has a high (92.5%) sensitivity due to the combination of 2 mathematical analyses. Most of the applied parameters are modifiable, which makes it possible to apply this model at the preventive stage.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, prediabetes, visceral obesity, mathematical modeling, cosinor analysis, discriminant analysis

For citation: Nelaeva YuV, Nelaeva AA, Yuzhakova AE, Petrov IM, Sholomov IF. Method for predicting the risk of type 2 diabetes mellitus development in persons with visceral obesity and prediabetes. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(10):942–949.

DOI: 10.26442/00403660.2024.10.202870

Информация об авторах / Information about the authors

✉Южакова Анна Евгеньевна – канд. мед. наук, врач – эндокринолог-диетолог ГАУЗ ТО МКДЦ.
E-mail: agamzina@yandex.ru

✉Anna E. Yuzhakova. E-mail: agamzina@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-9790-6885

Обоснование

Сахарный диабет (СД) является многогранной медико-социальной проблемой, т.к. состояние хронической гипергликемии провоцирует развитие сосудистых системных осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смертности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2021 г., число больных СД за последние 40 лет увеличилось в 4 раза, в связи с чем возникает необходимость более активно развить профилактическое направление работы с лицами из группы риска с целью минимизации возможных осложнений. В настоящее время известны различные ранние диагностические маркеры СД, но, к сожалению, они не всегда доступны для применения в повседневной клинической практике (КП). Эндокринология не первое десятилетие рассматривает особенности углеводного обмена (УО) как в норме, так и при наличии СД с позиций математического моделирования, т.к. создание модели подразумевает фундаментальный подход с учетом трех сфер науки: медицины, биологии и математики. Корректное математическое моделирование позволяет открывать новые возможности практической медицины, что, несомненно, представляет интерес для современной системы здравоохранения. Существуют виды моделей на основе фактических данных (эмпирические), физиологических и патофизиологических принципов (теоретические), их комбинации [1].

Не теряет актуальности возможность обобщения главных особенностей различных моделей, чтобы, с одной стороны, улучшить точность описания вовлеченных механизмов в развитие СД, а с другой – сделать более надежным индивидуальный прогноз определяемых показателей для каждого человека. Необходимо отметить, что при создании математической модели (ММ), применимой в реальной КП, важно учитывать не только нюансы развития заболевания, но и простоту, доступность производимых расчетов. Описываемые ранее модели в основном были посвящены СД. С нашей точки зрения, перспективным направлением является моделирование для категории лиц из группы риска, а именно: с предиабетом и/или висцеральным ожирением (ВО), наличием риска развития СД 2 по результатам опросника FINDRISK. С позиций профилактической медицины особый интерес может представлять моделирование прогноза развития СД 2 у лиц, входящих в группу риска, что позволило бы мотивировать пациентов на работу с модифицируемыми факторами и, соответственно, сократить или отсрочить возможность развития данного заболевания.

Цель исследования – создать ММ, позволяющую прогнозировать развитие СД 2 у лиц с предиабетом и ВО из группы риска.

Материалы и методы

Место и время проведения исследования

Место проведения: Тюмень, ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ».

Время исследования: 01.03.2022.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Исследовали три группы пациентов.

1. С ВО, без нарушений УО (НУО), но с наличием риска развития СД 2 согласно опроснику FINDRISK (12 баллов и более).

Критерии включения для 1-й популяции: возраст 50–65 лет, окружность талии (ОТ) у женщин >80 см и у мужчин >94 см, ожирение 1-й степени.

2. С ВО и предиабетом (нарушение гликемии натощак, тест нарушенной толерантности к глюкозе, их сочетание).

Критерии включения для 2-й популяции: возраст 50–65 лет, ОТ у женщин >80 см и у мужчин >94 см, ожирение 1-й степени, длительность предиабета не более 5 лет.

3. С ВО и СД 2.

Критерии включения для 3-й популяции: возраст 50–65 лет, ОТ у женщин >80 см и у мужчин >94 см, ожирение 1-й степени, длительность СД 2 не более 5 лет.

Критерии исключения для всех трех групп: ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, острый и перенесенный инфаркт миокарда, СД 1-го типа, вирусные гепатиты, артериальная гипертензия 2–3-й степени, ожирение 2–3-й степени.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Произвольный.

Дизайн исследования

Открытое одноцентровое одномоментное.

Методы

С целью определения наиболее чувствительных параметров, отражающих развитие СД 2, проанализированы анамнестические данные 330 пациентов: с предиабетом ($n=110$); без НУО, но с наличием ВО и риском развития СД 2 по опроснику FINDRISK 12 баллов и более ($n=110$); с СД 2 ($n=110$), их антропометрические (масса тела – МТ, кг; рост, м; индекс МТ – ИМТ, кг/м²; ОТ, см) и лабораторные параметры (лептин, нг/мл; инсулин, мкмоль/л; индекс инсулинорезистентности – HOMA-IR, гликированный гемоглобин – HbA_{1c}, %), а также результаты измерений суточных ритмов интегральных физиологи-

Информация об авторах / Information about the authors

Нелаева Юлия Валерьевна – канд. мед. наук, зам. дир. Института общественного здоровья и цифровой медицины, доц. каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»

Нелаева Алсу Асатовна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»

Петров Иван Михайлович – д-р мед. наук, ректор ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»

Шоломов Игорь Федорович – канд. мед. наук, советник при ректорате ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ»

Yulia V. Nelaeva. ORCID: 0000-0001-9885-8029

Alsu A. Nelaeva. ORCID: 0000-0003-0823-2538

Ivan M. Petrov. ORCID: 0000-0001-7766-1745

Igor F. Sholomov. ORCID: 0000-0001-8478-6087

ческих показателей: гликемии, базальной температуры тела (БТТ). Кроме того, использовали данные дневников питания (суточной энергетической ценности – СЭЦ, величины основного обмена – ВОО, нутриентного состава, кратности и времени приема пищи, ч/мин), дневников оценки сна и бодрствования [2, 3]. Измерение роста в метрах производили с помощью электронного ростомера (SECA), а МТ в килограммах – с помощью электронных весов (SECA). Диагностику абдоминального ожирения проводили путем измерения ОТ с помощью сантиметровой ленты в положении стоя. Наличие абдоминального ожирения устанавливали при $ОТ > 94$ см у мужчин и > 80 см у женщин. Расчет ИМТ производили согласно классификации Всемирной организации здравоохранения за 2007 г. Определение HbA_{1c} проводили методом, сертифицированным программой стандартизации результатов анализов (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP). Исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ) и лептина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа на аппарате BIOSEN C-line (Германия). По данным ИРИ и глюкозы плазмы крови рассчитывали НОМА-IR по формуле $НОМА-IR = (ИРИ \times \text{глюкоза плазмы натощак}) / 22,5$ (референс для $НОМА-IR < 2,7$). Для анализа циркадианных параметров участники исследования обучены технике измерения (с предоставлением обучающего материала) гликемии глюкометром (Сателлит Экспресс, Россия, соответствующий требованиям Национального стандарта РФ ГОСТ Р ИСО 15197-2015 в части п. 6.3 «Точность системы»), БТТ в подмышечной впадине ртутным термометром (AMRUS TVY-120, США). Перечисленные измерения участники осуществляли в домашних условиях каждые 3 ч (в 08:00, 11:00, 14:00, 17:00, 20:00, 23:00, 03:00) в течение 1 сут с фиксацией результатов в дневниках самоконтроля. При обучении технике проведения данного исследования акцентировали внимание участников на важности отсутствия признаков острых респираторных вирусных инфекций за 3 дня до него, во время и через 3 дня после проведенных измерений во избежание ложных результатов. Для анализа суточных ритмов интегральных физиологических показателей гликемии и БТТ использовали косинор-анализ, который выбран в связи с тем, что измерения интересующих нас параметров осуществляли в течение 1 сут [4], а косинор-анализ при таких условиях смог предоставить достаточно полную информацию о структуре данных физиологических ритмов [5]. После определения наиболее чувствительных параметров, повышающих надежность выявления риска развития СД 2, выведена формула расчета прогнозирования развития СД 2 для лиц с предиабетом и ВО, имеющих риск развития СД 2. Для оценки фактического питания применяли метод оперативной регистрации. Для расчета величины основного обмена и расхода энергии использовали формулу Харриса–Бенедикта: $ВОО (\text{мужчины}) = 66,5 + (13,7 \times МТ) + (5,0 \times Р) + (6,8 \times В)$; $ВОО (\text{женщины}) = 655,1 + (9,6 \times МТ) + (1,8 \times Р) - (4,7 \times В)$, где ВОО измеряется в ккал/сут, МТ измеряется в кг, Р – рост (см), В – возраст (лет). Расход энергии = $ВОО \times ФА \times ТФ \times ФП$, где ФА – фактор активности (двигательный режим), ФП – фактор повреждения, ТФ – температурный фактор. Для определения индивидуального хронотипа использовали модифицированный тест/опросник Хорна–Остберга [6]. Данный тест включает в себя 19 вопросов, по сумме набранных баллов которого определяется принадлежность к хронотипу: утреннему [определенно утренний (70–86 баллов),

умеренно утренний (59–69 баллов)], вечернему [определенно вечерний (16–39 баллов), умеренно вечерний (31–41 балл)] или промежуточному (42–58 баллов).

Статистический анализ

Для сравнения выборок использовали дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Взаимосвязь признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена, однофакторного дисперсионного анализа (Oneway ANOVA-test). Для выявления наиболее значимых факторов применяли множественный пошаговый регрессионный анализ, а для построения ММ хронобиологических ритмов – пакет прикладных программ Chrono-Kit для оболочки R (Университет Миннесоты, 2015 г.) [7], включающий аппроксимацию временного ряда с независимыми синусоидами с фиксированным периодом ($T=24,0$ ч) ведущего пика – с проведением F-теста для оценки валидности ритма. Расчет средних параметров косинор-анализа МЕЗОРa (MESOR – Midline Estimating Statistic of Rhythm, статистическая срединная ритма), амплитуды (максимальная величина отклонения показателя в обе стороны от МЕЗОРa) и акрофазы (момент времени максимального значения показателей в периоде) физиологических показателей (гликемии, БТТ) производили с усреднением индивидуальных данных, определением математического ожидаемого и доверительного интервалов (ДИ), построением эллипса ошибок для определения достоверности существования ритмов на принятом доверительном уровне (0,95) на основе математического аппарата Bingham C (1982 г.) [8]. В завершение математическую обработку данных осуществляли в программе SPSS 22.0 с помощью линейного дискриминантного анализа (ДА). Чувствительность и специфичность данной ММ подтверждены ROC-анализом. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости равен 0,05.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» (№101 от 22.09.2021) на основании анализа представленной документации, а также оценки квалификации выполнивших его лиц и возможностей базы проведения.

Результаты

Исследованные группы с ВО, предиабетом и СД 2 были идентичны по полу (73% – женщины, 27% – мужчины), возрасту ($53,5 \pm 1,86$, $58,6 \pm 1,73$ и $58,5 \pm 1,10$ года соответственно), ИМТ ($31,53 \pm 0,61$, $32,71 \pm 0,81$ и $33,21 \pm 0,97$ кг/м²), ОТ ($96,54 \pm 1,35$, $95,07 \pm 2,60$ и $98,75 \pm 2,61$ см). Медианы HbA_{1c} ($5,57$ [5,42; 5,72], $6,07$ [5,90; 6,24] и $6,9$ [5,7; 7,2]%), инсулина ($63,9$ [52,6; 82,9], $90,2$ [84,7; 96,4] и $149,0$ [132,7; 158,8] мкЕд/мл) и индекса НОМА-IR ($1,9$ [1,5; 2,4], $2,3$ [2,1; 2,8] и $3,0$ [2,6; 4,2] соответственно) возрастали по мере усугубления НУО. Статистически значимые различия в уровне HbA_{1c} ($p=0,0001$), инсулина ($p=0,001$) и индекса НОМА-IR ($p=0,001$) получены во всех группах. Средний уровень лептина ($11,84 \pm 1,59$, $15,78 \pm 1,33$ и $9,14 \pm 4,10$ нг/мл) был статистически ниже в группе с СД 2 в сравнении с предиабетом ($p=0,001$). Циркадианный ритм гликемии имел статистически значимые различия в группах без НУО и предиабета по среднесуточному уровню (МЕЗОР) и амплитуде ($p<0,001$). По мере усугубления НУО среднесуточный уровень гликемии увеличивался ($4,91 \pm 0,09$, $5,35 \pm 0,10$ и $6,86 \pm 0,21$ ммоль/л), амплитуда уменьшалась ($0,95$ [0,37; 0,54], $0,50$ [0,08; 0,97] и $0,73$), акрофаза смещалась по времени ($23:56$ [21:58; 02:00], $20:32$ [15:32; 02:12] и $16:00$), что

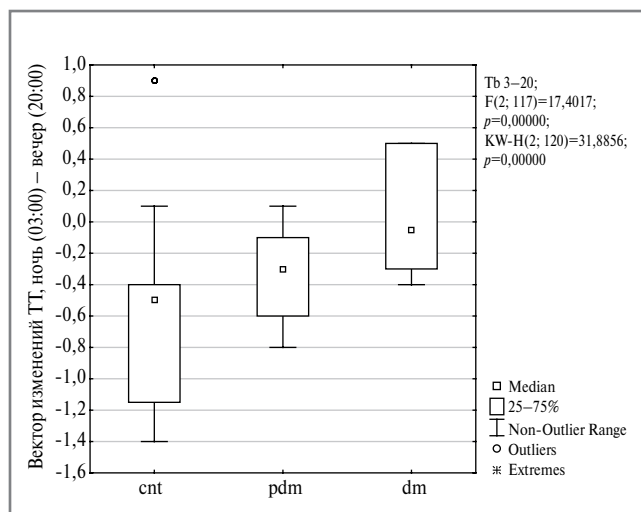


Рис. 1. Вектор изменений температуры тела в интервале 03:00–20:00.

Примечание. ТТ – температура тела, cnt – контрольная группа, pdm – группа предиабета, dm – группа СД 2.

Fig. 1. Vector of body temperature changes within the interval of 03:00–20:00.

можно отнести к признакам десинхронизации. Циркадианный ритм БТТ имел статистически значимые различия в группах без НУО и предиабета, предиабета и СД 2 ($p < 0,001$). Среднесуточный уровень БТТ в группе предиабета был значительно выше (в 03:00), чем в группе без НУО (36,07 и 35,84 соответственно; $p = 0,027$), а самое низкое значение наблюдалось в 08:00 ($p < 0,001$). Амплитуда суточного ритма БТТ (0,43 [0,21; 0,66], 0,36 [0,23; 0,53] и 0,10 [0,02; 0,26]) сокращалась по мере прогрессирования НУО ($p = 0,004$).

Для оценки индивидуальных предпочтений активности и сна исследуемые заполняли тест Хорна–Остберга. Из 330 участников опроса, по результатам данного теста, лица с утренним хронотипом составили 24% (80 человек), с промежуточным – 63% (208 человек), вечерним – 13% (42 человека). Несмотря на различную принадлежность к хронотипам, во всех группах наблюдали поздний отход ко сну: без НУО – в 22:50–00:29, с предиабетом – в 22:30–00:29, с СД 2 – в 22:45–00:29, с увеличением продолжительности сна до 08:14, 09:00 и 08:38 соответственно. Поскольку фактическое время пробуждения было смещено на более поздние часы относительно интервалов, характерных для каждого хронотипа, время приема первого завтрака, а также ужина тоже сдвинулось (завтрак в 09:45±0:15; ужин в 20:00±0:30). Распределение СЭЦ питания участников исследования в течение дня было нерациональным. Так, на 2-ю половину дня приходился больший объем потребляемых калорий, что в совокупности с нарушением режима сна могло повлиять на уровень гликемии в группах ($p < 0,05$). ВОО (1713,59±399, 2005,33±304,5 и 1656,44±197,5) была меньше ($p = 0,001$), а количество СЭЦ рациона (4792±406, 2522±540 и 2232±321 ккал) превышало необходимый расход энергии (2227,67±405,5, 2408,08±439 и 2153,37±275,5); $p = 0,001$.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа в группе предиабета выявлены следующие особенности: увеличение периода высоких среднесуточных значений, снижение суточной амплитуды и задержка фазы суточного ритма гликемии (ANOVA [F (1, 232)=19,00; $p < 0,001$], время [F (3, 232)=7,16; $p = 0,0001$] и время взаимодействия

[F (3, 232)=2,33; $p = 0,075$] и БТТ (ANOVA [F (1,483)=81,50; $p < 0,0001$], время [F (6,483)=5,17; $p = 0,0004$] и время взаимодействия [F (6,483)=3,46; $p = 0,0023$]).

При проведении корреляционного анализа Спирмана получены взаимосвязи между БТТ и СЭЦ ($r = 0,5$; $p < 0,0001$), амплитудой суточного ритма гликемии (АГл) и ОТ ($r = -0,7$; $p = 0,004$), возрастом и БТТ ($r = 0,5$; $p < 0,001$), возрастом и ОТ ($r = 0,5$; $p < 0,004$) во всех трех группах, дополнительно – между БТТ и HbA_{1c} ($r = 0,8$; $p = 0,004$) в группе с предиабетом.

Учитывая полученные результаты, мы предположили, что АГл и амплитуда суточного ритма БТТ (АБТ) являются чувствительными маркерами и могут войти в ММ, т.к. АГл показала тенденцию к значительному снижению в зависимости от выраженности НУО ($p = 0,0001$). Расчет ночного градиента температуры тела (вектора изменения показателя в 03:00 по отношению к цифре, зарегистрированной в 20:00) также представил наибольшие различия ($p = 0,0001$); **рис. 1.** Для подтверждения данного выбора осуществлено математическое моделирование с помощью косинор-анализа. Кроме А-амплитуды (1/2 размаха колебаний функции) также применены следующие параметры: М – МЭЗОР (среднее значение функции), ϕ – акрофаза (момент времени максимального значения), τ – период (продолжительность одного цикла), $e(t)$ – статистическая погрешность. Поскольку период был синхронизирован с внешним 24-часовым циклом, регрессионная модель имела следующий вид: $Y(t) = M + A \cos(2\pi t/\tau + \phi) + e(t)$.

В связи с тем что τ можно считать известным (24 ч), используя принцип тождества суммы тригонометрических углов, ММ записана в следующем виде:

$$Y(t) = M + \beta x + \gamma z + e(t),$$

где $\beta = A \cos \phi$; $\gamma = A \sin \phi$; $x = \cos(2\pi t/\tau)$; $z = \sin(2\pi t/\tau)$.

Проведенные расчеты показали, что суточная модель гликемии в группе с ВО без НУО и предиабетом имела: амплитудно-фазовое смещение (А; ϕ) F (2,114)=3,70; $p = 0,028$; поздний сдвиг фазы (ϕ) F (1,58)=5,39; $p = 0,024$; рост МЭЗОР, F (1,58)=11,55; $p = 0,001$. Суточная модель БТТ в группе с ВО без НУО и предиабетом имела: амплитудно-фазовое смещение (А; ϕ) F (2,114)=4,53; $p = 0,012$; поздний сдвиг фазы (ϕ) F (1,58)=4,07; $p = 0,048$; рост М, F=20,67; $p < 0,0001$.

Далее с целью выявления дополнительных, наиболее чувствительных факторов, участвующих в развитии СД 2, проведен множественный пошаговый регрессионный анализ для лиц с предиабетом и ВО без НУО. К дополнительным факторам развития СД 2 можно отнести: АБТ ($R = 0,860$, $R^2 = 0,675$, $\beta = 0,560$, F=13,063; $p = 0,001$), АГл ($R = 0,830$, $R^2 = 0,657$, $\beta = 0,480$, F=19,039; $p = 0,001$), СЭЦ ($R = 0,705$, $R^2 = 0,532$, $\beta = 0,406$, F=15,201; $p = 0,0001$), время приема пищи ($R = 0,750$, $R^2 = 0,652$, $\beta = 0,262$, F=18,025; $p = 0,0001$), время отхода ко сну ($R = 0,805$, $R^2 = 0,648$, $\beta = 0,298$, F=11,021; $p = 0,001$). Чувствительность составила 89,3%, специфичность – 78,8%, прогностическая значимость – 81,5%.

После определения параметров, подходящих для прогностической модели, с помощью линейного ДА методом принудительного включения определены критерии равенства средних значений в группах (без НУО и предиабета); **табл. 1.** Выведена формула расчета коэффициента D, основанная на данных антропометрических, лабораторных и хронобиологических параметров: $D = -16,845 + \text{возраст} \times 0,044 + \text{пол} \times 0,026 + \text{АБТ} \times 1,424 + \text{АГл} \times 11,155 + \text{время отхода ко сну} \times 0,054 + \text{СЭЦ} \times 0,0001 + \text{ОТ} \times 0,022 + \text{HbA}_{1c} \times 1,19$, где -16,845 – константа, 0,044, 0,026, 1,424, 11,155, 0,054, 0,0001, 0,022, 1,19 – коэффициенты линейной дискриминантной функции (ДФ).

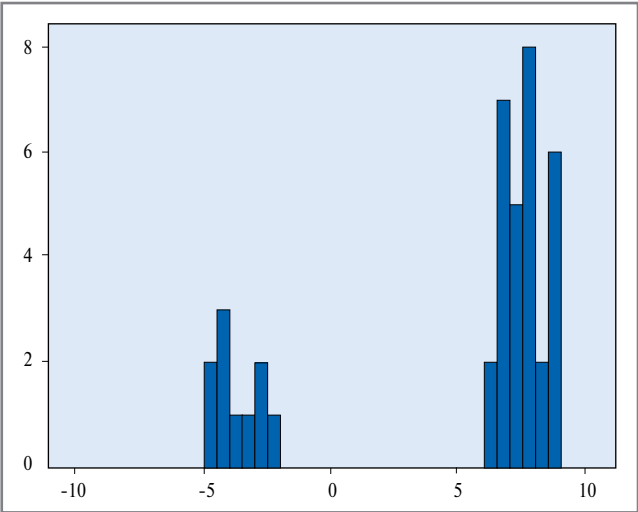


Рис. 2. Линейная ДФ в группах с предиабетом и ВО без НУО (4,73×5,01, n=220).

Fig. 2. Linear discriminant function in groups with prediabetes and visceral obesity without carbohydrate metabolism disorders (4.73×5.01, n=220).

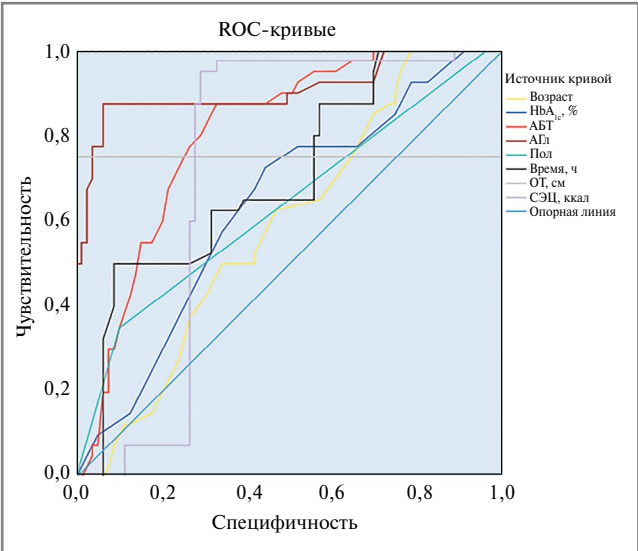


Рис. 3. ROC-анализ параметров, входящих в прогностическую модель развития СД 2.

Fig. 3. ROC analysis of the parameters included in the predictive model of the development of DM 2.

Определение качества модели подтверждено с помощью оценки средних значений ДФ в исследуемых группах (рис. 2), а также точности прогноза, где 97,5% исходных сгруппированных наблюдений были классифицированы правильно. Таким образом, при $D < 0$ прогнозируется отсутствие развития СД 2, при $D > 0$ – развитие СД 2 в ближайшее время. Коэффициент чувствительности составил 92,5%, специфичности – 79,1%.

О достойном качестве данной ROC-модели можно говорить, анализируя площадь под кривой (Area under ROC – AUC). Так, AUC для АГл составила 0,907 (95% ДИ 0,840–0,975; $p=0,0001$), для АБТ – 0,802 (95% ДИ 0,723–0,881; $p=0,0001$), для возраста – 0,750 (95% ДИ 0,616–0,884;

Таблица 1. Критерии равенства групповых средних

Table 1. Criteria for equality of group means

	Лямбда Уилкса	F	p
Возраст, лет	0,856	12,937	0,001
Пол	0,928	6,711	0,010
Время отхода ко сну, ч	0,918	7,606	0,009
СЭЦ, ккал	0,917	9,012	0,003
АБТ, °С	0,934	5,430	0,022
АГл, град.	0,936	5,222	0,025
HbA _{1c} , %	0,794	19,923	0,000
ОТ, см	0,943	5,051	0,040

$p=0,0001$), HbA_{1c} – 0,635 (95% ДИ 0,600–0,738; $p=0,017$), ОТ – 0,637 (95% ДИ 0,611–0,746; $p=0,015$), времени отхода ко сну – 0,703 (95% ДИ 0,604–0,801; $p=0,0001$), СЭЦ (ккал) – 0,732 (95% ДИ 0,626–0,820; $p=0,0001$); **рис. 3.**

Приведенная ММ апробирована нами на выборке лиц с ВО без НУО и предиабетом, включенных в исследование. Пример 1.

Пациентка Н., 51 год. Диагноз «конституционально-экзогенное ожирение 1-й степени (ИМТ – 32,4 кг/м²)». Уровень АБТ – 0,4°С, АГл – 0,5 ммоль/л, время отхода ко сну – 23:00, СЭЦ – 3028 ккал, ОТ – 95 см, HbA_{1c} – 5,4%. Заявленным способом произведен расчет: $D = -16,845 + 51 \times 0,044 + 0 \times 0,026 + 0,4 \times 1,424 + 0,5 \times 11,155 + 23 \times 0,054 + 3028 \times 0,0001 + 95 \times 0,022 + 5,4 \times 1,19 = 1,61$.

В данном случае коэффициент D позволяет прогнозировать развитие СД 2 в ближайшее время при отсутствии модификации факторов риска.

Пример 2.

Пациент К., 57 лет. Диагноз «нарушение гликемии натощак, конституционально-экзогенное ожирение 1-й степени (ИМТ – 33,9 кг/м²)». Уровень АБТ – 0,37°С, АГл – 0,2 ммоль/л, время отхода ко сну – 22:00, СЭЦ – 2500 ккал, ОТ – 98 см, HbA_{1c} – 5,6%. Заявленным способом произведен расчет: $D = -16,845 + 57 \times 0,044 + 1 \times 0,026 + 0,37 \times 1,424 + 0,2 \times 11,155 + 22 \times 0,054 + 2500 \times 0,0001 + 98 \times 0,022 + 5,6 \times 1,19 = -1,3$.

В приведенном случае коэффициент D позволяет прогнозировать отсутствие постановки диагноза СД 2 в ближайшее время при условии модификации образа жизни с учетом факторов риска.

Так, с помощью математического моделирования удалось прогнозировать развитие СД 2 у 40% лиц из группы с ВО без НУО и у 67% лиц из группы предиабета ($p=0,001$).

Нежелательных явлений в ходе проводимого исследования не зафиксировано.

Обсуждение

Репрезентативность выборки

Полученные данные можно экстраполировать на популяцию возрастного диапазона 50–65 лет с наличием ВО без НУО, с наличием риска развития СД 2 по опроснику FINDRISK 12 баллов и более или с наличием предиабета при условии отсутствия ночных смен в графике работы (исследование у данной категории людей не проводили).

Сопоставление с другими публикациями

Идея создания ММ прогнозирования СД 2 заключалась в том, чтобы, с одной стороны, учесть как можно больше факторов, оказывающих влияние на развитие СД 2, в частности антропометрические, лабораторные, хронобиологические и клинические, с другой – сделать ее доступной для использования в КП. Проанализировав полученные статистически значимые корреляции и обнаружив подобные взаимосвязи в публикациях других авторов [9–12], нас заинтересовал вопрос, могут ли данные параметры выступать в роли дополнительных факторов, участвующих в формировании НУО. Для подтверждения нашего предположения нами проведен однофакторный дисперсионный анализ, который определил статистически значимые предикторы, оказывающие влияние на УО: возраст ($p=0,002$), ОТ, уровень гликемии, HbA_{1c} ($p=0,0001$), уровень БТТ ($p=0,05$), время отхода ко сну ($p=0,001$), уровень СЭЦ ($p=0,0001$). Далее проведен множественный пошаговый регрессионный анализ, который подтвердил надежность данных предикторов: БТТ ($p=0,001$), гликемия натощак ($p=0,001$), СЭЦ ($p=0,0001$), время отхода ко сну ($p=0,001$). Чувствительность составила 89,3%, специфичность – 78,8%, прогностическая значимость – 81,5%. Далее, принимая во внимание то, что с точки зрения хронобиологии именно амплитуда суточного ритма при использовании корректного математического анализа является важнейшим интегральным показателем [13], мы решили изучить особенности АБТ и АГл в качестве маркеров, которые могут войти в прогностическую модель развития СД 2, для чего применили косинор-анализ [7]. Математическое моделирование суточного ритма гликемии и БТТ с помощью косинор-анализа у лиц с ВО без НУО и предиабетом наглядно продемонстрировало изменения, происходящие еще до лабораторного подтверждения диагноза СД 2. Предложенная модель не только представляет интерес с точки зрения прогноза развития СД 2, но и открывает возможности профилактической медицины за счет того, что практически все параметры данной ММ (АБТ и АГл, HbA_{1c} , ОТ, время отхода ко сну, СЭЦ) можно отнести к модифицируемым факторам риска развития СД 2 [3, 14].

Математическое моделирование можно применять для повышения эффективности профилактики СД 2 [15]. Применение ДА позволяет классифицировать объекты оптимальным способом на основании выделенных характеристик [16]. Так, его применение при изучении анамнестических данных позволяет дифференцированно подойти к оценке клинических проявлений манифестации заболевания у больных СД при постановке диагноза и с высокой достоверностью определить группу риска [16]. С.В. Мустафина и соавт. изобрели «Способ прогнозирования риска развития сахарного диабета 2-го типа». В основе лежит скрининг-тестирование пациентов с целью раннего индивидуального прогнозирования риска развития СД 2 в течение ближайших 10 лет у лиц в возрасте 45–69 лет. Для прогнозирования риска развития СД 2 у больного определяют клинико-анамнестические и лабораторные данные (ОТ, ИМТ, артериальное давление, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, уровень гликемии и баллы шкалы FINDRISK). При значении баллов <8 прогнозируют низкий риск развития СД 2, а при значении баллов ≥ 8 – высокий риск развития СД 2 [17]. Прогнозирование риска развития СД 2 у лиц с ожирением и/или предиабетом представлено в работе Ф.В. Валеевой и соавт., где в качестве чувствительных прогностических маркеров выбраны пол, возраст, ожирение у матери,

ОТ/рост, ген *KCNJ11* [18]. Данные работы объединяет использование в качестве математического моделирования ДА, что подтверждает надежность полученных результатов. Особенность представленной нами ММ заключается в том, что для ее создания дополнительно применяли моделирование с помощью косинор-анализа, соответственно, появляется основание для получения достоверного результата. При моделировании прогнозирования развития СД 2 нужно использовать комплексно-системный подход [19]. Данная концепция применена нами. Однако кроме клинико-лабораторных параметров учитывали и хронобиологическую функцию, что не имеет в настоящее время аналогов. Представленные параметры в уравнении относятся к модифицируемым. Следовательно, при воздействии на факторы, оказывающие влияние на них, риск развития СД 2 может снижаться, что является хорошим мотивирующим моментом для пациентов.

Клиническая значимость результатов

Приведенная ММ учитывает ряд надежных факторов, оказывающих влияние на развитие СД 2, в частности антропометрические, лабораторные, хронобиологические и клинические. При этом она проста в применении, экономически не затратна, что открывает возможности применения ее в отделениях профилактики, специализированных центрах здоровья амбулаторного звена. Она позволяет не только прогнозировать развитие СД 2 у лиц с ВО из группы риска и предиабета еще до проявлений лабораторных диагностических признаков данного заболевания, но и мотивировать пациентов на работу с модифицируемыми факторами для минимизации риска развития СД 2.

Заключение

Представленная ММ относится к комбинированной, т.к. в ней задействованы два вида анализа: аппроксимация временного ряда с независимыми синусоидами и ДА, что дает ей высокую (92,5%) чувствительность. В формулу вошли параметры, доступные к определению в КП: пол, возраст, АБТ и АГл, ОТ, HbA_{1c} . Принимая во внимание то, что большая часть из них относится к модифицируемым факторам, данная модель может быть полезна с позиций профилактической медицины, т.к. позволяет не только прогнозировать развитие СД 2 у лиц с ВО из группы риска и предиабета еще до проявлений лабораторных диагностических признаков рассматриваемого заболевания, но и мотивировать пациентов на работу с модифицируемыми факторами для минимизации риска развития СД 2. Таким образом, в приведенной ММ удалось учесть ряд надежных факторов, оказывающих влияние на развитие СД 2, в частности антропометрические, лабораторные, хронобиологические и клинические, и сделать ее простой в применении, экономически не затратной, что открывает возможности ее использования в отделениях профилактики, специализированных центрах здоровья амбулаторного звена.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом и инструментальном обеспечении ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ».

Funding source. The study was carried out with financial and instrumental support of Tyumen State Medical University.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» (протокол №101 от 22.09.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Tyumen

State Medical University (protocol №101 dated 22.09.2021). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Благодарности. Доктору медицинских наук, профессору, профессору кафедры биологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Д.Г. Губину за предоставление пакета прикладных программ Chrono-Kit для оболочки R University of Minnesota для осуществления построения математической модели хронобиологических ритмов.

Acknowledgments. To Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Biology of Tyumen State Medical University D.G. Gubin for providing the Chrono-Kit application package for the R shell of the University of Minnesota for the construction of a mathematical model of chronobiological rhythms.

Список сокращений

АБТ – амплитуда суточного ритма базальной температуры тела
АГл – амплитуда суточного ритма гликемии
БТТ – базальная температура тела
ВО – висцеральное ожирение
ВОО – величина основного обмена
ДА – дискриминантный анализ
ДИ – доверительный интервал
ДФ – дискриминантная функция
ИМТ – индекс массы тела
ИРИ – иммунореактивный инсулин
КП – клиническая практика

ММ – математическая модель
МТ – масса тела
НУО – нарушение углеводного обмена
ОТ – окружность талии
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СЭЦ – суточная энергетическая ценность
УО – углеводный обмен
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карпельев В.А., Филиппов Ю.И., Тарасов Ю.В., и др. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник РАМН*. 2015;70(5):549-60 [Karpel'ev VA, Filippov YuI, Tarasov YuV, et al. Mathematical Modeling of the Blood Glucose Regulation System in Diabetes Mellitus Patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(5):549-60 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v70.i5.1441
2. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Нелаева Ю.В., Губин Д.Г. Использование амплитудно-фазовых параметров циркадианных ритмов в качестве диагностических маркеров нарушений углеводного обмена. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):83-91 [Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Nelaeva YuV, Gubin DG. Using amplitude-phase parameters of circadian rhythms as diagnostic markers of carbohydrate metabolism disorders. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):83-91 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12781
3. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Медведева И.В. Факторы риска нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии. *Вопросы питания*. 2020;89(6):23-30 [Yuzhakova AE, Nelaeva AA, Khasanova YuV, Medvedeva IV. Risk factors for carbohydrate metabolism disorders from a chronobiological position. *Problems of Nutrition*. 2020;89(6):23-30 (in Russian)]. DOI:10.24411/0042-8833-2020-10075
4. Refinetti R, Lissen GC, Halberg F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biol Rhythm Res*. 2007;38(4):275-325. DOI:10.1080/09291010600903692
5. Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol*. 1969;31:675-725. DOI:10.1146/annurev.ph.31.030169.00331
6. Биоритмы и их нарушения. Режим доступа: <https://docplayer.com/70611745-Bioritmy-i-ih-narusheniya.html>. Ссылка активна на 12.01.2023 [Bioritmy i ikh narusheniia. Available at: <https://docplayer.com/70611745-Bioritmy-i-ih-narusheniya.html>. Accessed: 12.01.2023 (in Russian)].
7. Cornelissen G. Cosinor-based rhythmometry. *Theor Biol Med Model*. 2014;11:16. DOI:10.1186/1742-4682-11-16
8. Bingham C, Arbogast B, Guillaume GC, et al. Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters. *Chronobiologia*. 1982;9(4):397-439.
9. Bastardot F, Marques-Vidal P, Vollenweider P. Association of body temperature with obesity. The CoLaus study. *Int J Obes (Lond)*. 2019;43(5):1026-33. DOI:10.1038/s41366-018-0218-7
10. Bandín C, Martínez-Nicolas A, Ordovás JM, et al. Circadian rhythmicity as a predictor of weight-loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(8):1083-8. DOI:10.1038/ijo.2013.211
11. Губин Д.Г., Петров И.М., Хасанова Ю.В., и др. Взаимосвязь индекса массы тела с задержкой фазы сна и низкой дневной температурой кожи при отсутствии различий суточной динамики физической активности. *Хрономедицинский журнал (Тюменский медицинский журнал)*. 2020;22(1):35-41 [Gubin DG, Petrov IM, Khasanova YuV, et al. Body mass index associates with sleep phase delay and low daytime skin temperature despite similar 24-hour patterns of physical activity in adults. *J Chronomed. (Tyumen Medical Journal)*. 2020;22(1):35-41 (in Russian)]. DOI:10.36361/2307-4698-2020-22-1-35-41
12. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Сон и нарушения метаболизма. *РМЖ*. 2017;22:1641-5 [Misnikova IV, Kovaleva YuA. Sleep and metabolic disorders. *RMJ*. 2017;22:1641-5 (in Russian)].
13. Губин Д.Г. Хронодиагностика и хронотерапия – основа персонализированной медицины. *Тюменский медицинский журнал*.

- 2019;21(1):20-40 [Gubin DG. Chronodiagnostics and chronotherapy – frontiers for personalized clinical medicine. *Tyumen Medical Journal*. 2019;21(1):20-40 (in Russian)]. DOI:10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40
14. Elhayany A, Lustman A, Abel R, et al. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(3):204-9. DOI:10.1111/j.1463-1326.2009.01151.x
15. Карпельев В.А., Филиппов Ю.И., Тарасов Ю.В., и др. Математическое моделирование системы регуляции гликемии у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник РАМН*. 2015;70(5):549-60 [Karpel'ev VA, Filippov YuI, Tarasov YuV, et al. Mathematical Modeling of the Blood Glucose Regulation System in Diabetes Mellitus Patients. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2015;70(5):549-60 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn.v70.i5.1441
16. Тихонова Т.М. Математическая модель определения группы риска развития медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета взрослых. *Сахарный диабет*. 2014;17(1):15-20 [Tikhonova TM. A Mathematical model for stratification of LADA risk groups. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(1):15-20 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM2014115-20
17. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербаклова Л.В., Воевода М.И. Способ прогнозирования риска развития сахарного диабета 2-го типа. Изобретение EA201501035. Режим доступа: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?sessionId=26FBA4BCAAD4FBB1269C4E231E7A48C8.wapp1nA?docId=EA219423577&recNum=43&office=&queryString=diabetes&prevFilter=&sortOption=&maxRec=5818>. Ссылка активна на 12.01.2023 [Mustafina SV, Rymar OD, Shcherbakova LV, Voevoda MI. Sposob prognozirovaniia riska razvitiia sakharnogo diabeta 2-go tipa. Izobretenie EA201501035. Available at: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?sessionId=26FBA4BCAAD4FBB1269C4E231E7A48C8.wapp1nA?docId=EA219423577&recNum=43&office=&queryString=diabetes&prevFilter=&sortOption=&maxRec=5818>. Accessed: 12.01.2023 (in Russian)].
18. Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Медведева М.С., и др. Взаимосвязь полиморфизма rs7903146 tcf7l2 с функцией бета-клеток поджелудочной железы среди женщин с избыточной массой тела и ожирением. Сборник тезисов по материалам конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диabetология в 21 веке: от теории к практике». М. 2022 [Valeeva FV, Kiseleva TA, Medvedeva MS, et al. Vzaimosviaz' polimorfizma rs7903146 tcf7l2 c funktsiei beta-kletok podzheludochnoi zhelezy sredi zhenshchin s izbytochnoi massoi tela i ozhireniem. Sbornik tezisov po materialam konferentsii po lecheniiu i diagnostike sakharnogo diabeta "Fundamental'naia i klinicheskaia diabetologiya v 21 veke: ot teorii k praktike". Moscow. 2022 (in Russian)].
19. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: Военно-мед. акад., 2011 [Iunkеров VI, Grigor'ev SG, Rezvantsev MV. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy. Saint Petersburg: Voenno-med. akad., 2011 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.02.2023