

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИФР-1 И ЛЕПТИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ИДЕНТИФИКАЦИИ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ С ДН

Целью исследования явилось изучение уровня сывороточного ИФР-1 и лептина у больных с диабетической нефропатией (ДН) и разработка методики, позволяющей прогнозировать показатели ИФР-1 и лептина у детей с ДН и идентифицировать группу больных с неизвестной патологией. Обследовали 24 ребенка в возрасте 3-18 лет (средний возраст 14,78 года [95%ДИ: 13,52-16,04]). Оценивали клинико-лабораторные показатели, концентрации ИФР-1 и лептина в сыворотке крови. В качестве методов исследования были применены методы многомерной статистики (корреляционный, факторный и регрессионный анализ), которые позволили выявить закономерности между основными показателями в исследуемой группе. У детей с ДН концентрация сывороточного ИФР-1 определяется возрастом пациента на момент исследования; индексом пульсации междолевых почечных артерий; снижением скорости прохождения радиофармпрепарата через сосудистое русло левой почки; временем наступления максимума в левой почке. Уровень сывороточного лептина у детей исследуемой группы характеризуется относительной дозой инсулина короткого действия. На базе методов регрессионного анализа и Брандона получены математические модели, которые можно использовать для прогноза уровня ИФР-1 и лептина в сыворотке крови у больных с ДН и идентифицировать группу пациентов с неизвестной патологией. Располагая значениями показателей, вошедших в модели исследуемой группы, построить регрессионные модели для прогноза показателей ИФР-1 и лептина. Если характер взаимосвязей и вкладов в построенных моделях будет соответствовать характеру взаимосвязей и вкладов, полученных по разработанным моделям, то данную группу больных следует отнести к группе с ДН.

Ключевые слова: математика, факторный анализ, лечение детей, регрессионный анализ, сахарный диабет, диабетическая нефропатия.

Актуальность. Своевременная диагностика диабетической нефропатии (ДН) представляет важную задачу, стоящую перед диабетологами, поскольку выявление даже самых ранних стадий ДН требует безотлагательного лечения. Современные методы исследования позволяют диагностировать диабетическую нефропатию только на стадии микроальбуминурии. Однако появление МАУ соответствует III стадии ДН (С.Е. Mogensen, 1984). Кроме того, микроальбуминурия у детей может сопровождать различные состояния, такие как инфекция мочевыводящих путей, гематурия, острые фебрильные заболевания, усиленная физическая нагрузка, выраженная гипергликемия, неконтролируемая гипертензия и сердечная недостаточность (Mogensen СЕ и соавт., 1995). Поэтому крайне актуальным является поиск новых маркеров ранней диагностики поражения почек при сахарном диабете на доклинической стадии заболевания. В этом плане внимание привлекают инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) и лептин. В литературе появились данные о взаимосвязи ИФР-1 и лептина с углеводным обменом, другими гормонами, особенно с инсулином, а также их роли в патогенезе гломерулосклероза у больных с ожирением и сахарным

диабетом (Soliman A.T. и соавт., 2002; Simpson HL и соавт., 2004). В последнее время доказано, что ИФР-1 в комплексе с ИФР-связывающими белками может улучшать чувствительность к инсулину и снижать потребность в инсулине при сахарном диабете 1 типа (Clemmons DR и соавт., 2001). Независимо от роли ИФР-1 и лептина в углеводном обмене они задействованы в ряде процессов, значимых для развития ДН. Одним из патогенетических механизмов формирования гломерулосклероза является эндотелиальная дисфункция и образование микротромбов, которые связаны с воздействием ИФР-1 и лептина на сосудистую стенку и на систему плазминоген – плазмин и накопление ингибитора 1 активатора плазминогена (АПИ-1) (Волеводз Н.Н., Тощевикова А.К., 2001). В связи с этим нам показалось интересным изучить уровень сывороточного ИФР-1 и лептина у больных СД с ДН с целью возможного их применения в качестве маркеров ранней диагностики данного осложнения.

Цель исследования – изучить уровень ИФР-1 и лептина в сыворотке крови у детей с ДН и разработать методику, позволяющую прогнозировать уровень ИФР-1, лептина через набор значимых клинико-параклинических

Таблица 1. Корреляционная связь сыровоточного ИФР-1 и клинико-лабораторных показателей в группе детей с ДН *

Клинико-лабораторные показатели	Коэффициент корреляции
Индекс массы тела	0,632
Фосфатурия	- 0,729
Перимедулярный ободок (по данным УЗИ почек)	- 0,509
Вклад в общее накопление левой почкой	- 0,558
Нарушение вклада в общее накопление левой почкой	- 0,549
Вклад в общее накопление правой почкой	0,558
Нарушение вклада в общее накопление правой почкой	0,549

Примечание: * – в таблице приведены коэффициенты корреляции, значение которых составило более 0,5.

Таблица 2. Определение взаимосвязи лептина и клинико-лабораторных показателей в группе детей с ДН на основе факторного анализа

Показатели, объединившиеся в факторе	Нагрузка
Диагноз	0,6418
Индекс массы тела	- 0,4852
Уровень креатинина	0,5364
Фосфатурия	0,5754
ИФР-1	- 0,5506
Нарушение канальцевой реабсорбции	0,4591
Вклад в общую суммарную скорость левой почкой	0,8895
Вклад в общую суммарную скорость правой почкой	- 0,8679
Вклад в общее накопление правой почкой	- 0,9465
Нарушение вклада в общее накопление правой почкой	- 0,7463
Вклад в общее накопление левой почкой	0,9465
Нарушение вклада в общее накопление левой почкой	0,7463
Вклад в общее накопление правой почкой	- 0,9465
Нарушение вклада в общее накопление правой почкой	- 0,7463
Вклад в общее накопление левой почкой	0,9805
Нарушение вклада в общее накопление левой почкой	0,9099
Вклад в общее накопление правой почкой	- 0,9805
Реноиндекс левой почки	0,9757
Нарушение реноиндекса левой почки	0,9099
Реноиндекс правой почки	- 0,9757
Нарушение реноиндекса правой почки	- 0,9099

признаков и идентифицировать пациентов с неизвестной патологией.

Материалы и методы. Объектом исследования послужили 25 пациентов с СД 1 типа с ДН в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст 14,78 года [95%ДИ: 13,52-16,04]). Полученные нами количественные данные были представлены в

матрице для детей с СД с ДН – 144x24, где 144 – число абсолютных клинико-лабораторных показателей (параметры-столбики), 25 – число исследованных лиц (строчки-наблюдения). В качестве методов исследования были применены методы многомерной статистики (корреляционный, факторный и регрессионный анализ), которые позволяли выявить закономерности между основными показателями в исследуемой группе. Корреляционный и факторный анализ дал возможность определить взаимосвязи, а также степень их значимости между ИФР-1, лептином и клинико-лабораторными данными (качественные парные и групповые обусловленности для ИФР-1 и лептина). С помощью регрессионного анализа и метода Брандона Д. [3] определены и оценены вклады (доля влияния) каждого признака в определение уровня сыровоточного ИФР-1 и лептина для группы детей без ДН (количественная обусловленность для ИФР-1 и лептина).

Результаты исследования. Методом корреляционного анализа установлены основные взаимосвязи между концентрацией сыровоточного ИФР-1 и клинико-параclinicalческими показателями у больных с ДН.

Согласно полученным данным (табл. 1) у больных с ДН концентрация ИФР-1 повышается по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ), при повышении и нарушении вклада в общее накопление правой почкой (по результатам динамической нефросцинтиграфии). ИФР-1 снижается при нарастании фосфатурии, наличии перимедулярного ободка в почках (по данным УЗИ-исследования почек) и при снижении и нарушении вклада в общее накопление левой почкой.

Проведение факторного анализа показало, что у детей с СД с ДН показатель сыровоточного ИФР-1 попал в 1-й фактор и объединился с 20 клинико-параclinicalческими признаками. Следовательно, концентрация ИФР-1 в сыровотке крови у детей исследуемой группы обусловлена всеми показателями, вошедшими в данный фактор, и они имеют одну природу поведения (качественную обусловленность) (табл. 2).

Как видно из табл. 2, концентрация сыровоточного ИФР-1 у больных с ДН взаимосвязана с индексом массы тела, уровнем креатинина в сыровотке крови и функциональными показателями, отражающими тубулярную функцию почек по результатам реносцинтиграмм.

Для определения количественных обусловленностей параметра ИФР-1 методом Д. Брандона [3] для него была построена регрессионная модель, которая позволяет определить вклад или степень влияния каждого показателя на концентрацию ИФР-1 в сыворотке крови у детей с ДН (табл. 3).

Согласно результатам, представленным в таблице 3, из общего числа изучаемых клинико-параклинических показателей в модель вошли четыре признака, характеризующие концентрацию ИФР-1 в сыворотке крови у больных с ДН. Уровень ИФР-1 в сыворотке крови в большей степени обусловлен снижением скорости прохождения радиофармпрепарата через сосудистое русло в левой почке (0,70).

Этот результат согласуется с корреляционными связями параметра ИФР-1 ($r=0.301$), но не согласуется с результатами факторного анализа: данный параметр не попал в первый фактор.

Главным в оценке обусловленности параметра остается количественная обусловленность.

Характеристика модели для определения ИФР-1 отражена в таблице 4.

Модель, характеризующая концентрацию сывороточного ИФР-1 в группе больных с ДН, описывает 97% разброса данных ($RI=0.9696$), имеет низкие средние абсолютные и относительные ошибки, следовательно, ее можно использовать для идентификации группы больных с ДН.

Нами изучен уровень сывороточного лептина у больных анализируемой группы.

С помощью корреляционного анализа установлены взаимосвязи между лептином и клинико-параклиническими показателями. Результаты представлены в таблице 5.

Анализ данных показал, что у больных с ДН высокое содержание лептина в сыворотке крови связано с увеличением суточной дозы аналогового инсулина короткого действия, повышением скорости кровотока в сегментарных почечных артериях, нарушением индекса резистентности и пульсации сегментарных и междолевых почечных артерий. Установлено, что уровень лептина снижается с повышением степени полового созревания, при дебюте сахарного диабета в препубертатном возрасте, при повышении ЛПВП и коэффициента атерогенности сыворотки крови, дозы неаналогового

Таблица 3. Оценка вкладов клинико-лабораторных показателей для определения показателя ИФР-1 в сыворотке крови у детей исследуемой группы

Название показателя	Вклад в модель
Возраст пациента на момент обследования	0,1598
Индекс пульсации междолевых почечных артерий (по данным доплерографии почечных сосудов)	0,0709
Снижение скорости прохождения радиофармпрепарата через сосудистое русло в левой почке (по результатам реносцинтиграмм)	0,7043
Время наступления максимума в левой почке	0,0650

Таблица 4. Характеристика модели для определения ИФР-1 в группе детей с СД с ДН

Характеристика модели	Значения
Коэффициент детерминации	0,9696
Средняя абсолютная ошибка	28,09
Средняя ошибка в процентах	8,17

Таблица 5. Корреляционная связь сывороточного лептина и клинико-лабораторных показателей в группе детей с ДН

Клинико-лабораторные показатели	Коэффициент корреляции
Наличие диабетической катаракты	- 0,548
Стадия полового развития	- 0,335
Дебют сахарного диабета в препубертатном возрасте	- 0,311
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) (б-ЛП)	- 0,337
Коэффициент атерогенности (КА)	- 0,337
Нарушение скорости клубочковой фильтрации	0,379
Доза неаналогового инсулина короткого действия (Ед/сут)	- 0,553
Доза аналогового инсулина короткого действия (Ед/кг*сут)	0,303
Доза инсулина общая (ЕД/сут)	- 0,377
Частота самоконтроля	- 0,611
Скорость кровотока в сегментарных почечных артериях	0,723
Нарушение индекса резистентности сегментарных артерий	0,415
Нарушение индекса пульсации сегментарных почечных артерий	0,564
Нарушение индекса резистентности междолевых артерий	0,415
Нарушение индекса пульсации междолевых почечных артерий	0,415

Таблица 6. Определение взаимосвязи лептина и клинико-лабораторных показателей в группе детей с ДН на основе факторного анализа

Показатели, объединившиеся в факторе	Нагрузка
Лептин	0,7117
Доза аналогового инсулина пролонгированного действия (ЕД/кг*сут)	- 0,6017

Таблица 7. Оценка вкладов клинико-лабораторных показателей для определения показателя лептина в сыворотке крови у детей исследуемой группы

Название показателя	Вклад в модель
Доза инсулина короткого действия в процентах (относительная доза)	1,0000

инсулина короткого действия, общей дозы инсулина и частоты самоконтроля.

Согласно факторному анализу лептин объединился в факторе-12 с параметром «суточная доза аналогового инсулина пролонгированного действия» (Д ИПД а ед/кг*сутки) (табл. 6).

Результаты анализа показали, что уровень сывороточного лептина у детей исследуемой группы обусловлен суточной дозой аналогового инсулина пролонгированного действия.

В ходе дальнейшего исследования построена регрессионная модель, с помощью которой были оценены вклады каждого изучаемого показателя в определение уровня лептина в сыворотке крови у больных с ДН (табл. 7).

Проведение регрессионного анализа и метода Брандона позволило установить, что у больных с ДН уровень сывороточного лептина в большей степени зависит от дозы инсулина короткого действия в процентах (1,00).

Коэффициент детерминации полученной модели ($RI=0.98$) показывает, что доля влияния относительной дозы инсулина короткого действия на уровень лептина составляет 98%, поэтому данную модель можно использовать для прогноза показателя лептина у больных с ДН и идентифицировать группу пациентов с неизвестной патологией.

Так, если мы имеем группу больных и не знаем, относятся ли они к группе с ДН, то для

определения принадлежности этой группы необходимо построить регрессионные модели для определения ИФР-1 и лептина. В качестве определяющих параметров будут показатели, вошедшие в модель для ИФР-1: возраст пациента на момент исследования; индекс пульсации междолевых почечных артерий; снижение скорости прохождения радиофармпрепарата через сосудистое русло левой почки; время наступления максимума в левой почке. Для определения лептина – доза инсулина короткого действия в процентах (относительная доза).

Если характер взаимосвязей и вкладов будет больше соответствовать характеру взаимосвязей, полученных по моделям, то эту группу больных следует отнести к группе с диабетической нефропатией.

Выводы:

1. Установлено, что у больных с ДН концентрация сывороточного ИФР-1 в большей степени определяется снижением скорости прохождения радиофармпрепарата через сосудистое русло левой почки, уровень сывороточного лептина – относительной дозой инсулина короткого действия.

2. Полученные модели можно использовать для прогноза уровня ИФР-1 и лептина в сыворотке крови у больных с ДН и идентифицировать группу пациентов с неизвестной патологией.

3. Если характер взаимосвязей и вкладов в построенных моделях будет соответствовать характеру взаимосвязей и вкладов, полученных по разработанным моделям, то данную группу больных следует отнести к группе с ДН.

Список использованной литературы:

- Чепасов В.И., Харченко Д.А. Минимизация количества параметров исследования. ОГУ, Оренбург, 2004. 186 с.
- Драйпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. – М.: Статистика, 1973.
- Brandon D. B. Developing Mathematical Models for Computer Control, USA Journal, 1959, V.S,N7.
- Харман Г. Современный факторный анализ. – М.: Статистика, 1972.
- Иберла К. Факторный анализ. – М.: Статистика, 1980.
- Lawley D.M. The estimation of factor loadings by the method of maximum likelihood. Proc. roy. Soc. Edinb. Abo. 64-82(1940).
- Kaiser H.F. [1]. The varimax criterion for analytic rotation in factor analysis. Psychometrika, 23, 187-200(1958).
- Mogensen CE, Christensen CK Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients // N Engl J Med. – 1984. – 311: 89-93.
- Clemmons DR, Moses AC, McKay MJ, Sommer A, Rosen DM, Ruckle J The combination of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein-3 reduces insulin requirements in insulin-dependent type 1 diabetes: evidence for *in vivo* biological activity. J Clin Endocrinol Metab. – 2000. – 85:1518–1524.
- Suganami T, Mukoyama M, Mori K, Yoko H., Koshikawa M., Sawai K., Hidaka Sh., Ebihara K., Tanaka T. et al. Prevention and reversal of renal injury by leptin in a new mouse model of diabetic nephropathy / The FASEB Journal. – 2005. – Vol. 19. – P.127-129.
- Singhal A., Farooqi I.S., Cole T. J., O'Rahilly S., Fewtrell M., Kattenhorn M., Lucas A., Deanfield J. Influence of Leptin on Arterial Distensibility / Circulation. – 2002;106:1919-1924.
- Волеводз Н.Н., Тошевинова А.К. СТГ и ИФР-I при сахарном диабете: роль в патогенезе микрососудистых осложнений // Сахарный диабет, 2001, №1. С. 45-50.

Ushakova Yu.V., Kulagina E.P., Chepasov V.I.

DETERMINATION OF IGF-1 AND LEPTIN IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH pancreatic diabetes AND DIABETIC nephropathy AND DEVELOPMENT OF METHODS FOR IDENTIFICATION OF GROUPS OF PATIENTS WITH DN

Target of examination was study of level of serum IGF-1 and leptin of patients with diabetic nephropathy (DN) and development of the methods which would allow to prognose rates of IGF-1 and leptin of children with DN and identify the group of patients with unknown pathology. 24 children 3-18 years aged (average age 14,78 years{95% DN: 13,52-16,04}) have been examined. Clinico-laboratory figures, rates of concentration of IGF-1 and leptin in blood serum have been valuated. They used multivariate statistics methods (correlation analysis, factor analysis and regression analysis) to detect patterns of relationship between main rates of the examined group. As to children with DN, their serum IGF-1 concentration is determined by the age of a patient at the moment of investigation; index of interlobar renal arteries pulsation; decrease of passing rate of radiopharmaceutical through bloodstream by left kidney; time of getting maximum in left kidney. The level of serum leptin of children belonging to the investigated group is characterized by a relative insulin dose of short effect.

Key words: mathematics, factor analysis, children medical treatment, regression analysis, pancreatic diabetes, diabetic nephropathy

Информация об авторе:

Чепасов В.И., заведующий кафедрой информационных систем и технологий
ГОУ ВПО «Оренбургский государственный университет», доктор технических наук, профессор,
460018 г. Оренбург, пр-т Победы, 13, к.14322, тел.: (3532) 646225, e-mail: ist@unpk.osu.ru