

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ОЦІНКИ ЙМОВІРНОСТІ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОГО МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

^{1,2} *Кирилюк М.Л.* <http://orcid.org/0000-0002-4996-8712>

³ *Сук С.А.* <http://orcid.org/0000-0002-3472-2859>

¹ ТОВ «Академічний медичний центр», Київ, Україна

² Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

³ Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня МОЗ України, Київ, Україна

sasuk1972@gmail.com

Актуальність. Встановлена участь фракталіну, кластеріну і sICAM у патогенезі діабетичних ускладнень очного дна. Розробка методів математичної оцінки прогнозу розвитку та перебігу діабетичного макулярного набряку (ДМН) за участю цих цитокінів є актуальною проблемою сучасної офтальмології та ендокринології.

Ціль: Розробити прогностичні математичні моделі оцінки ймовірності розвитку та прогресування ДМН у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу на основі вивчення вмісту фракталіну, кластеріну і sICAM-1 сироватки крові.

Матеріали та методи. Проведено одноцентрове вибіркоче одномоментне відкрите спостережне дослідження 82 пацієнтів (145 очей) з ДМН при ЦД 2 типу, розділених на 4 групи відповідно до ступеня тяжкості ДМН. Середній вік пацієнтів склав $65,25 \pm 10,85$ років, середня тривалість діабету – $14,0 \pm 7,05$ років ($\pm SD$). У сироватці крові пацієнтів методом ІФА визначали концентрацію фракталіну, кластеріну і sICAM-1, проводили інструментальне обстеження очного дна. Використовували багатомірний дискримінантний аналіз за допомогою програми «SPSS 9.0». Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Було розроблено 3 моделі із лінійними комбінаціями досліджуваних показників та отримані відповідні формули функцій класифікації (ФК).

Результати. Моделі оцінки ризику розвитку та прогресування ДМН у хворих на ЦД 2 типу характеризуються тим, що на першому етапі фіксують тривалість ЦД, проводять вимірювання в сироватці крові концентрації фракталіну, кластеріну і sICAM-1. Далі за допомогою офтальмоскопії встановлюють наявність та тяжкість ДМН, присвоюють код 1 – наявність супутньої діабетичної ретинопатії (ДРП), код 2 – відсутність ДРП. На кінцевому етапі підраховують функції класифікації ФК1 та ФК2 або ФК2 та ФК3 (залежно від моделі), порівнюють ФК1 і ФК2 або ФК2 і ФК3 і визначають за відповідними формулами яка з них більша. Причому прогностичне рішення приймається як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо $ФК1 > ФК2$, то прогноз – можлива стабілізація патологічного процесу, а якщо $ФК2 > ФК1$ або $ФК3 > ФК2$, то прогноз – ймовірність прогресування патологічного процесу.

Висновки. Інформативність математичних моделей оцінки прогностичної значущості цитокінів фракталіну, кластеріну і sICAM-1 сироватки крові в розвитку та прогресуванні ДМН у хворих на ЦД 2 типу становить 62,5–77,5 % залежно від виду моделі.

Ключові слова: діабетичний макулярний набряк; цукровий діабет 2 типу; математична модель.

Актуальність. Через високу поширеність цукрового діабету ЦД 2 типу в світі ДМН є однією з головних причин порушення зору у діабетичних пацієнтів [1, 2, 3]. ДМН – це багатофакторне ускладнення ЦД, може виникати на будь-якій стадії діабетичної ретинопатії, навіть до видимих змін у судинах сітківки [4, 5]. Макулярної набряк присутній в цілому у 25% хворих на ЦД, залишається

клінічною ознакою, найбільш тісно асоційованою із втратою зору [6]. Дані Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) показали, що після 15 років відомої тривалості ЦД поширеність ДМН становить 25% у пацієнтів з ЦД 2 типу.

На сьогодні розуміння патогенезу ДМН активно розвивається [7] і це має важливі клінічні наслідки, оскільки дає офтальмологам

можливість адаптувати терапію ДМН згідно сучасного стану наукових розробок, в т.ч. із застосуванням сучасних методів математичного моделювання [8]. Попередні дослідження показали роль фракталіну, кластерину і sICAM-1, що активно наразі досліджуються, в патогенезі ДМН [9, 10, 11, 12, 13], але прогностичне значення цих цитокінів досі не відомо.

Ціль: Розробити прогностичні математичні моделі оцінки ймовірності розвитку та прогресування ДМН у хворих на ЦД 2 типу на основі вивчення вмісту фракталіну, кластерину і sICAM-1 сироватки крові.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено одноцентрове вибіркоче одномоментне відкрите спостережне дослідження у 82 пацієнтів (145 очей) з ДМН при ЦД 2 типу, розділених на 4 групи відповідно до ступеня тяжкості ДМН. Середній вік пацієнтів склав $65,25 \pm 10,85$ років, середня тривалість діабету – $14,0 \pm 7,05$ років ($\pm SD$) (див. табл. 1).

При визначенні ступеня тяжкості ДМН було віддано перевагу класифікації Американської

Академії Офтальмології (2014), відповідно до якої ми розділили хворих з ДМН на 4 групи: 0 – ДМН відсутній, 1 – ДМН легкий, 2 – ДМН помірний, 3 – ДМН тяжкий.

При проведенні статистичного аналізу не було виявлено відмінностей за віком між пацієнтами 4-ох груп ($p=0,55$ за критерієм Крускала-Уолліса), що вказує на рівномірність розподілу набраних пацієнтів. Найменша тривалість діабету була закономірно нижчою в групі ДМН0.

Обстеження хворих проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р.).

Усім пацієнтам було проведено гормонально-метаболічне та офтальмологічне (інструментальне) обстеження.

Критеріями включення у дослідження була добровільна інформована згода на участь у дослідженні, вік – понад 18 років, наявність ЦД 2 типу. Критеріями невключення були наявність ендокринних захворювань, що приводять до ЦД за типом

Таблиця 1

Демографічні показники пацієнтів з ЦД 2 типу та ДМН

Показник	Me ($Q_I - Q_{III}$) [Min; Max]				Рівень значимості відмінності, p
	ДМН0 (n=12)	ДМН1 (n=18)	ДМН2 (n=25)	ДМН3 (n=27)	
Вік, років	62 (55,5 – 70,0) [43; 80]	66 (61,0 – 68,0) [25; 83]	65 (60,0 – 70,0) [49; 79]	68 (60,25 – 71,5) [39; 84]	0,55
Тривалість діабету, років	8 [#] (5,0 – 18,0) [1; 25]	20 ^{*&} (18,0 – 22,0) [13; 35]	15 (10,75 – 18,0) [10; 34]	13 [#] (10,0 – 16,0) [2; 30]	0,001

Примітки: при порівнянні показників використано критерій Kruskal – Wallis ANOVA; для проведення постеріорних порівнянь використано Dunn критерій: * – відмінність від групи ДМН0 статистично значима, $p < 0,05$; # – відмінність від групи ДМН1 статистично значима, $p < 0,05$; & – відмінність від групи ДМН3 статистично значима, $p < 0,05$. В круглих дужках вказані значення першого (Q_I) і третього (Q_{III}) кватилей значення показника, а в квадратних – мінімальне і максимальне значення.

2, ЦД 1 типу, онкологічні, проліферативні та нейродегенеративні захворювання, наявність протеїнурії, пошкодження зорового нерва, глаукоми і зрілої катаракти.

Концентрацію кластерину в сироватці крові (мкг/мл) визначали методом ІФА за допомогою набору «Human Clasterin ELISA» фірми «BioVendor» (Чехія), фракталкіну (нг/мл) - методом ІФА за допомогою набору «RayBio® Human Fractalkine ELISA Kit Protocol» фірми «Ray Biotech, Inc» (США), sICAM-1 (нг/мл) - методом ІФА з використанням набору «Human sICAM-1 Platinum ELISA Extra Sensitive» фірми «Bender MedSystem GmbH» (Австрія).

Із статистичних методів було застосовано та проведено багатомірний дискримінантний аналіз за допомогою сертифікованої комп'ютерної програми «SPSS 9.0». Критичний рівень статистичної значимості відмінностей було прийнято за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для з'ясування ролі фракталкіну, кластерину і sICAM-1 у розвитку і прогресуванні ДМН

було проведено дискримінантний аналіз аби виявити набір яких показників статистично значимо відрізняє хворих без ДМН (група ДМН0) із пацієнтами з ДМН 1 ступеня (ДМН1 – група 1), ДМН 2 ступеня (ДМН2 – група 2) і ДМН 3 ступеня (ДМН3 – група 3).

Результати пошуку ефективних моделей та структура моделей наведені в таблиці 2.

Модель 1 представляє дискримінацію груп без ДМН і з ДМН без урахування тяжкості захворювання з інформативністю 65,0% ($p=0,02$). Внесок в формування ДМН дає зниження рівня кластерину, підвищення рівня фракталкіну і зниження рівня sICAM. Додавання в набір вихідних даних інформації щодо тривалості ЦД підвищує інформативність цієї моделі до 77,5% ($p=0,002$).

Виходячи із показників моделі 2, «позитивний» внесок в розвиток ДМН дає тривалість ЦД, що може вказує на її роль промотора розвитку ДМН на тлі збільшення рівня фракталкіну, як індикатора ступеня відповіді нейроглії на неспецифічне низькоградуальне запалення. Протилежний за спрямованістю «негативний» (протекторний) внесок в розвиток ДМН

Таблиця 2

Параметри моделей дискримінантних функцій за участі фракталкіну, кластерину і sICAM-1 сироватки крові та тривалості діабету

Набір змінних в моделі	Стандартизовані коефіцієнти функцій дискримінації (ФД)	Інформативність (%) і статистична значимість дискримінантних функцій (p)	Координати центрів положення груп на площині по вісі X
<i>Модель 1</i>		65,0%	Гр 0 (0,85)
Фракталкін	- 0,11	ФД1 ($p=0,02$)	Гр ₁₊₂₊₃ (-0,15)
Кластерин	0,31	ФК _{ДМН(0)} = 83,3%	
sICAM	1,05	ФК _{ДМН(1+2+3)} = 61,7%	
<i>Модель 2</i>		77,5%	Гр 0 (1,14)
Фракталкін	- 0,13	ФД1 ($p=0,002$)	Гр ₁₊₂₊₃ (-0,20)
Кластерин	0,21	ФК _{ДМН(0)} = 75,0%	
sICAM	0,88	ФК _{ДМН(1+2+3)} = 77,9%	
Тривалість ЦД	- 0,67		

Примітки: ДМН(0) – діабетичний макулярний набряк відсутній (контроль), ДМН(1+2+3) – діабетичний макулярний набряк присутній, ФД – функції дискримінації, ФК – функції класифікації, ЦД – цукровий діабет.

дає більш високий рівень кластерину (антипоптотична активність) на тлі високого рівня sICAM (індикатор стану мікроциркуляції).

Функції класифікації моделі 1 та моделі 2 представлені нижче.

Модель 1.

$$ФК1_{ДМН(0)} = -107,399 + 8,23473 * Фр + 0,558618 * Кл + 0,252003 * sICAM$$

$$ФК2_{ДМН(1+2+3)} = -95,1158 + 8,4412 * Фр + 0,540849 * Кл + 0,232629 * sICAM$$

Модель 2.

$$ФК2_{ДМН(0)} = -107,436 + 8,26971 * Фр + 0,559227 * Кл + 0,251256 * sICAM + +0,0374847 * ТривЦД$$

$$ФК3_{ДМН(1+2+3)} = -95,7866 + 8,5899 * Фр + 0,543438 * Кл + 0,229456 * sICAM + +0,15938 * ТривЦД$$

Модель 3 дозволяє представити графічне зображення об'єктів на площині ФД1 і ФД2 (див. рисунок). Як впливає з координат центрів (центроїдів), на осі Х групи розподілені відповідно від періоду відсутності ДМН (гр₀)

Об'єднання груп ДМН2 і ДМН3 і побудова моделі за трьома групами (ДМН0, ДМН1 і ДМН2+3) привели до наступних результатів (табл. 3). В прогресування ДМН надають свій внесок тривалість ЦД, наявність ДРП, зниження рівнів кластерину на тлі підвищення рівня фракталкіну і зниження вмісту sICAM.

до його формування та прогресування (гр₁ та гр₂₊₃). По осі Y спостерігається найбільша дискримінація між групами ДМН1 і ДМН2+3.

Функції класифікації моделі 3 представлені нижче.

$$ФК1_{ДМН(0)} = -111,278 + 8,57411 * Фр + 0,562616 * Кл + 0,257994 * sICAM - 0,139202 * ТривЦД + 7,72433 * ДРП$$

$$ФК2_{ДМН(1)} = -101,108 + 8,5887 * Фр + 0,544401 * Кл + 0,235155 * sICAM + +0,0261057 * ТривЦД + 10,1873 * ДРП$$

$$ФК3_{ДМН(2+3)} = -105,68 + 9,06663 * Фр + 0,552074 * Кл + 0,241348 * sICAM - 0,102963 * ТривЦД + 11,8493 * ДРП$$

Таблиця 3

Параметри моделей дискримінантних функцій за участі фракталкіну, кластерину і sICAM-1 сироватки крові, тривалості діабету та наявності ДРП

Набір змінних в моделі	Стандартизовані коефіцієнти функцій дискримінації (ФД)		Інформативність (%) і статистична значимість дискримінантних функцій (p)	Координати центроїдів положення груп на площині по осі Х
	ФД1	ФД2		
<i>Модель 3</i>			62,5%	Гр ₀ (-1,65; -0,04)
Тривалість ЦД	0,23	0,95	ФД1 (p=0,0001)	Гр ₁ (0,23; 0,74)
ДРП	0,77	-0,60	ФД2 (p=0,025)	Гр ₂₊₃ (0,31; -0,24)
Фракталкін	0,11	-0,26	ФК _{ДМН(0)}} = 58,3%	
Кластерин	-0,11	-0,15	ФК _{ДМН(1)}} = 70,6%	
sICAM	-0,50	-0,38	ФК _{ДМН(2+3)}} = 60,8%	

Примітки: ДМН(0) – діабетичний макулярний набряк відсутній (контроль), ДМН(1) – діабетичний макулярний набряк 1 ступеня, ДМН (2+3) – діабетичний макулярний набряк 2–3 ступеня, ФД – функції дискримінації, ФК – функції класифікації, ЦД – цукровий діабет.

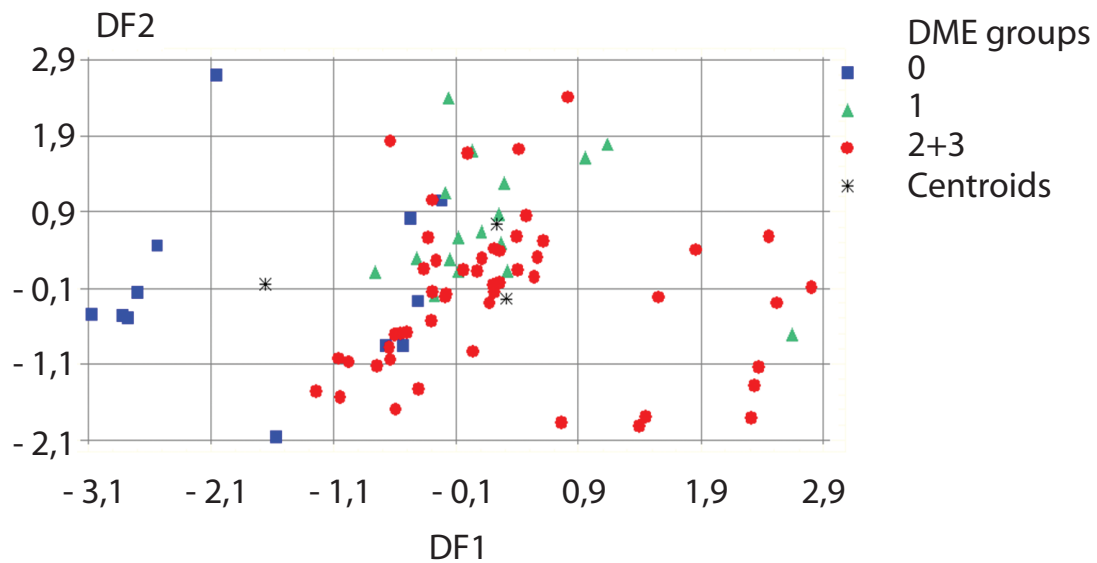


Рис. 1. Розсіювання об'єктів в площині функцій дискримінації ФД1 (DF1) і ФД2 (DF2)

Розрахунок (прогнозування) розвитку і прогресування ДМН відбувається наступним чином. Спочатку вимірюють концентрації фракталкіну, кластеріну і sICAM в плазмі крові, з'ясовують тривалість діабету і наявність ДРП (залежно від моделі). Далі за отриманими даними підраховують функціональні класи (сеу функції класифікації – ФК) ФК1, ФК2 або ФК3 залежно від обраної моделі і формули. На кінцевому етапі порівнюють ФК1 з ФК2 або ФК2 з ФК3 і визначають яка з них більша. Прогностичне рішення приймають як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо $ФК1 > ФК2$, то прогноз – можлива певна стабілізація патологічного процесу. У разі, якщо $ФК1 < ФК2$ або $ФК2 < ФК3$, то прогноз – існує ймовірність прогресування патологічного процесу від більш легкої форми ДМН до більш тяжкої.

ВИСНОВКИ

Інформативність математичної моделі із урахуванням вмісту фракталкіну, кластеріну і sICAM-1 сироватки крові складає 65,0%, із додатковим урахуванням тривалості діабету – 77,5% та наявності ДРП – 62,5%.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Роботу виконано в рамках НДР УНПЦЕХ, ТЕОіТ МОЗ України «Роль гормонально-метаболических предикторів у формуванні та розвитку діабетичної ретинопатії» (№ держреєстрації 0119U001420, 2018-2020).

Установою, що фінансувало дослідження, є МОЗ України.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Meta-analysis for eye disease (META-EYE) study group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(3):556–564. DOI: 10.2337/dc11-1909.
3. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2012;12(4):346–354. DOI: 10.1007/s11892-012-0283-6.
4. Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012;9(1):52–59. DOI: 10.4103/0974-9233.92116.
5. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:1-32. DOI: 10.1016/j.survophthal.2008.10.001.

6. Antonetti DA, Klein R, Gardner WT. Diabetic Retinopathy *N Engl J Med*. 2012;366:1227-1239. DOI: 10.1056/NEJMra1005073.
7. Kyryliuk M, Suk S. Pathogenesis of diabetic macular edema: the role of pro-inflammatory and vascular factors. A literature review. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(3):180–183. DOI: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1166.
8. Kyryliuk ML, Mogilevskyy SY, Serdiuk, VM. Evaluation of the Prognostic Significance of Adipose Tissue Hormones in the Development of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(Issue Supplement_1):A412–A413. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.841.
9. Kyryliuk ML, Suk SA. The Content of Serum Clusterin in Patients with Diabetic Macular Edema Depending on the Kind of Glucose Lowering Therapy. *Journal of the Endocrine Society*. 2020;4(Issue Supplement_1): MON-668. DOI: 10.1210/jendso/bvaa046.049.
10. Kim J-H, Kim J-H, Yu Y-S, et al. Clusterin inhibits blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(3):1659–1665. DOI: 10.1167/iovs.09-3615.
11. Mendiola AS, Garza R, Cardona SM, et al. Fractalkine Signaling Attenuates Perivascular Clustering of Microglia and Fibrinogen Leakage during Systemic Inflammation in Mouse Models of Diabetic Retinopathy. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:303. DOI:10.3389/fncel.2016.00303.
12. Kyryliuk M, Suk S. The Content of Blood Chemokine Fractalkine in Patients with Type 2 Diabetes and Diabetic Macular Edema Depending on The Type of Glucose Lowering Therapy. *Journal of the Endocrine Society*. 2022;6(Issue Supplement_1):A334–A335. DOI: 10.1210/jendso/bvac150.694.
13. Suk SA, Kyryliuk ML, Rykov SO. Blood sICAM-1 levels in type 2 diabetes mellitus patients with various grades of DME. *J ophthalmol. (Ukraine)*. 2019;5:18-21. DOI: 10.31288/oftalmolzh201951821.

MATHEMATICAL MODELING OF ASSESSMENT OF THE PROBABILITY OF THE DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF DIABETIC MACULAR EDEMA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

^{1,2} Kyryliuk M.L., ³ Suk S.A.

¹«Academic Medical Center» LLC, Kyiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³ Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

sasuk1972@gmail.com

Background. The participation of fractalkine, clusterin and sICAM in the pathogenesis of diabetic complications of the fundus was established. The development of methods of mathematical assessment of the prognosis of the development and course of diabetic macular edema (DME) with the participation of these cytokines is an actual problem of modern ophthalmology and endocrinology.

Aim: To develop the prognostic mathematical models for assessing the probability of development and progression of DME in patients with diabetes mellitus (DM) type 2 based on the study of the content of blood serum fractalkine, clusterin and sICAM-1.

Material and methods. A single-center selective one-moment open observational study of 82 patients (145 eyes) with DME in type 2 diabetes, divided into 4 groups according to the severity of DME, was conducted. The average age of the patients was 65.25 ± 10.85 years, the average duration of diabetes was 14.0 ± 7.05 years (\pm SD). The concentration of blood serum fractalkine (FrI), clusterin (Cl) and sICAM-1 was determined by the ELISA, and an instrumental examination of the fundus was performed. Multivariate discriminant analysis was used with the "SPSS 9.0" program. Differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant. 3 models with linear combinations of the investigated indicators were developed and corresponding formulas of classification functions (FC) were obtained.

Results. Models for assessing the risk of DME development and progression in patients with type 2 DM characterize by the fact that, at the first stage, fix the duration of diabetes mellitus (DD), and measure the concentration of blood serum fractalkine, clusterin, and sICAM-1. Further, with the help of ophthalmoscopy, determine the presence and severity of DMN, assigning the code 1 - the presence of concomitant diabetic retinopathy (DRP), the code 2 - the absence of DRP. At the final stage, calculate the classification functions FK1 and FK2 or FK2 and FK3 (depending on the model), compare FK1 with FK2 or FK2 with FK3, and determine which of them is larger according to the appropriate formulas. Moreover, the prognostic decision takes as the choice of the FC that is more important. So, if $FK1 > FK2$, the prognosis is possible the stabilization of the pathological process, and if $FK2 > FK1$ or $FK3 > FK2$, then the prognosis is the probability of progression of the DME.

The main model is presented below:

$$FK1_{DME(0)} = -111,278 + 8,57411 * FrI + 0,562616 * Cl + 0,257994 * sICAM - 0,139202 * DD + 7,72433 * DRP$$

$$FK2_{DME(1)} = -101,108 + 8,5887 * FrI + 0,544401 * Cl + 0,235155 * sICAM + 0,0261057 * DD + 10,1873 * DRP$$

$$FK3_{DME(2+3)} = -105,68 + 9,06663 * FrI + 0,552074 * Cl + 0,241348 * sICAM - 0,102963 * DD + 11,8493 * DRP$$

Conclusion. The informativeness of mathematical models for assessing the prognostic significance of serum cytokines fractalkine, clusterin and sICAM-1 in the development and progression of DME in patients with type 2 diabetes is 62.5-77.5%, depending on the type of model.

Key words: diabetic macular edema; type 2 diabetes; mathematical model.