

Оценка метаболического возраста человека с помощью регрессионного и нейросетевого анализа

О. В. Коркушко^{A,E,F}, А. В. Писарук^{A,B,C,D,E,F}, В. П. Чижова^{*A,B,D,E,F}

ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключевые слова:

метаболизм,
биомаркеры,
старение,
нейронная сеть.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 60-64

*E-mail:
vchizhova@ukr.net

Цель работы – разработка методов оценки темпа старения человека по метаболическим показателям (метаболический возраст).

Материалы и методы. Обследовали 120 практически здоровых лиц разного возраста (от 40 до 80 лет). Всем включенным в исследование людям в плазме крови определяли концентрацию глюкозы, показатели липидограммы (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой и очень низкой плотности, креатинин) натощак, а также проводили стандартный глюкозотолерантный тест. Валидацию панели показателей осуществляли с помощью регрессионного и нейросетевого анализа.

Результаты. По результатам исследования, стандартная ошибка определения метаболического возраста с помощью уравнения множественной регрессии составила 9,31 года, а с помощью нейронной сети – 3,18 года.

Выводы. Разработанные способы оценки темпа метаболического старения имеют достаточную (регрессионный анализ) и высокую (нейросетевой анализ) точность и могут быть применены для определения риска развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистой патологии и диабета 2 типа. Внедрение предложенных методов позволит не только выявлять людей с риском развития патологии, но и оценивать эффективность лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

Ключові слова:

метаболізм,
біомаркери,
старіння, нейронна
мережа.

Запорізький
медичний журнал.
2021. Т. 23, № 1(124).
С. 60-64

Оцінювання метаболічного віку людини за допомогою регресійного та нейромережевого аналізу

О. В. Коркушко, А. В. Писарук, В. П. Чижова

Мета роботи – розроблення методів оцінювання темпу старіння людини за метаболічними показниками (метаболічний вік).

Матеріали та методи. Обстежили 120 практично здорових осіб різного віку (від 40 до 80 років). Усім обстеженим визначали концентрації у плазмі крові глюкози, показники ліпідограми (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої густини, холестерин ліпопротеїнів низької та дуже низької густини, креатинін) натще, а також проводили стандартний глюкозотолерантний тест. Валидацію панелі показників здійснили за допомогою регресійного та нейромережевого аналізу.

Результати. За результатами дослідження, стандартна помилка визначення метаболічного віку за допомогою рівняння множинної регресії становила 9,31 року, а за допомогою нейронної мережі – 3,18 року.

Висновки. Методи оцінювання темпу метаболічного старіння, що розробили, мають достатню (регресійний аналіз) і високу (нейромережевий аналіз) точність, їх можна застосовувати для визначення ризику розвитку метаболічного синдрому, серцево-судинної патології та діабету 2 типу. Впровадження запропонованих методів дасть змогу не тільки виявляти людей із ризиком розвитку патології, але й оцінювати ефективність лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

Key words:

metabolism,
biomarkers, aging,
neural network.

Zaporozhye
medical journal
2021; 23 (1), 60-64

Estimation of human metabolic age using regression and neural network analysis

O. V. Korkushko, A. V. Pysaruk, V. P. Chyzhova

The aim is to develop the methods for assessing the rate of human aging by metabolic parameters (metabolic age).

Materials and methods. The study examined 120 subjects aged 40–80 years. All the people included in the study underwent the determination of plasma glucose concentration, lipid profile – total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein, very low-density lipoprotein cholesterol and creatinine as well as the standard glucose tolerance test. Validation of the panel of indicators was carried out using regression and neural network analysis.

Results. According to the study results, the standard error in determining the metabolic age using the multiple regression equation was 9.31 years, and using the neural network – 3.18 years.

Conclusions. The methods that we have developed for assessing the rate of metabolic aging showed sufficient (regression analysis) and high (neural network analysis) accuracy and can be used to assess the risk of metabolic syndrome, cardiovascular disease, and type II diabetes. The implementation of the proposed methods would not only identify people at risk for pathology, but also assess the effectiveness of treatment, prevention and rehabilitation measures.

Общая концепция биологического возраста (БВ) основана на предположении, что индивидуальная скорость старения может значительно варьировать [1,3,7,10]. Определение БВ проводят для оценки риска развития ассоциированной с возрастом патологии и определения влияния профилактических и лечебных мероприятий [1,8,11]. Расчет БВ в большинстве работ базируется на измерении количественных показателей, называемых биологическими маркерами старения. Эти показатели должны достаточно высоко коррелировать с возрастом, быть доступными для измерения в клинических условиях и мало зависеть от актуальных патологических состояний. Биологическими маркерами могут быть разные показатели: анатомические, функциональные, биохимические, иммунологические, генетические и эпигенетические [4,6,9,12]. В настоящее время нет общепринятого набора таких маркеров.

БВ может и совпадать с хронологическим возрастом, и в этом случае процесс старения оценивают как нормальный, физиологический, и значительно превышать хронологический. В последнем случае старение оценивают как ускоренное. Разность между биологическим и хронологическим возрастом, которую считают физиологической или патологической, зависит от ошибки (погрешности) определения БВ. Если эта разность превышает величину стандартной ошибки, то старение можно считать ускоренным.

Общепринятый математический метод оценки биологического возраста – расчет уравнения множественной регрессии, связывающего хронологический возраст и ряд количественных показателей [2]. Для определения коэффициентов этого уравнения используют данные обследования большого количества практически здоровых людей разного возраста. Чтобы определить БВ обследуемого, ему проводят ряд исследований и по полученному уравнению рассчитывают возраст. При существенном превышении расчетного возраста человека над хронологическим возрастом делают заключение об ускоренном старении. Для этого обычно используют многочисленные инструментальные и лабораторные методы исследования.

В последние годы для определения БВ все чаще используют методы искусственного интеллекта [5]. Это, в первую очередь, математические методы, основанные на использовании искусственных нейронных сетей для анализа данных. Революция в использовании нейронных сетей с глубоким обучением (DNN) быстро распространяется в медицине. Подобные системы появились и для измерения темпа старения. Так, система AGE.AI (<http://aging.ai>) позволяет достаточно точно оценить БВ человека при помощи данных, полученных при обычных клинических лабораторных исследованиях.

Цель работы

Разработка метода оценки темпа старения человека по метаболическим показателям (метаболический возраст).

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в соответствии с требованиями к соблюдению этических норм и принципов

Хельсинкской декларации. Всем участникам до начала исследования в письменном виде предоставлена детальная информация об исследовании. Программа обследования, информация для пациента и форма информированного согласия на участие в исследовании рассмотрены и утверждены этической комиссией ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины». Каждый испытуемый добровольно подписал форму согласия на участие в исследовании.

В соответствии с протоколом исследования, отбирали людей в возрасте от 40 до 80 лет (120 человек из 386 обследованных) без патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и центральной нервной систем, без хронических заболеваний печени и почек, патологии кроветворной системы. У отобранных (120 практически здоровых людей) и включенных в исследование людей определяли показатели липидного спектра крови (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицериды) на автоматическом биохимическом анализаторе «Autolab» фирмы «Boehringer Mannheim». Им также проводили стандартный глюкозотолерантный тест. Концентрацию глюкозы в плазме крови определяли глюкозо-оксидазным методом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе BTS-330, используя реагенты «Глюкоза» набора BIO-LA-TEST Lachema Diagnostica. Уровень креатинина в плазме крови определяли кинетическим методом.

Для анализа полученных данных использовали методы пошаговой множественной регрессии и нейросетевого анализа. Применяли алгоритмы нейронных сетей разной структуры, представленные в программе Statistica 7. Их обучали распознаванию возраста человека по метаболическим показателям, оценивали точность получаемых результатов. Выбрана структура нейронной сети, обеспечивающая наилучший результат, – самый высокий коэффициент корреляции предсказанного возраста с действительным, а также минимальную ошибку определения возраста.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 7. Используются стандартные статистические процедуры, включающие вариационный и регрессионный анализы, а также нейросетевой анализ (Neural Networks).

Результаты

Регрессионный анализ. Использование пошаговой множественной регрессии позволило отобрать наиболее информативные показатели и получить уравнение, связывающее возраст обследованных людей с рядом метаболических показателей ($R = 0,41$; $p < 0,06$).

$$Y = 42,7 + 1,06 X_1 + 1,69 X_2 - 5,19 X_3 + 0,032 X_4 + 15,2 X_5,$$

где Y – метаболический возраст, лет;
 X₁ – разность глюкозы в крови на 120 мин сахарной нагрузки и натощак, моль/л;
 X₂ – триглицериды, ммоль/л;
 X₃ – холестерин ЛВП, ммоль/л;
 X₄ – креатинин, мкмоль/л;
 X₅ – отношение объема талии к объему бедер.

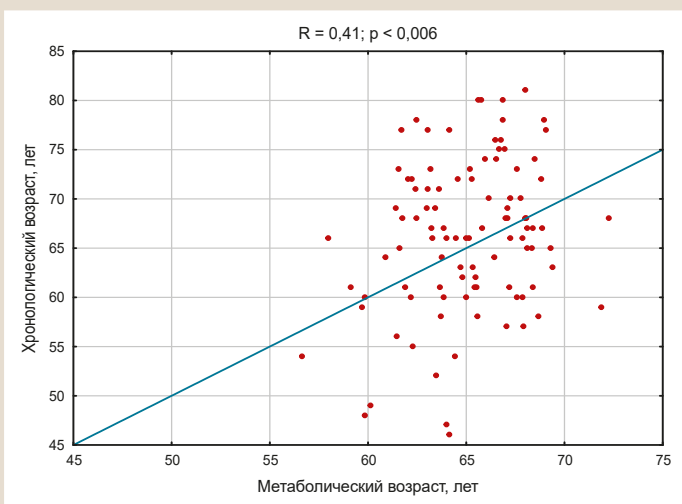


Рис. 1. Соотношение хронологического и метаболического возраста обследованных (регрессионный анализ).

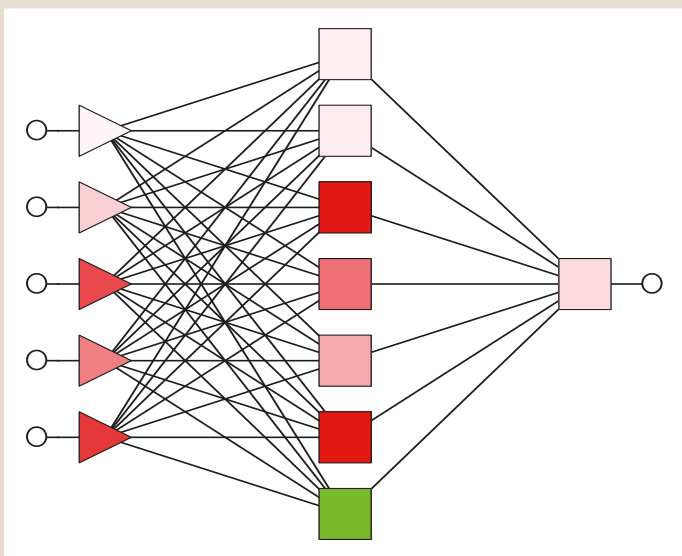


Рис. 2. Схема нейронной сети для распознавания возраста обследованных людей.

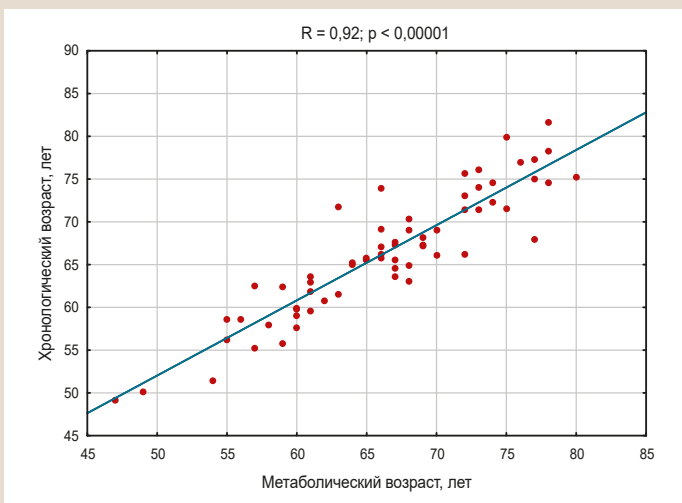


Рис. 3. Соотношение хронологического и метаболического возраста обследованных людей (нейросетевой анализ).

Исходя из полученной формулы, для расчета метаболического возраста суммируют значения показателей конкретного человека, умноженные на соответствующие коэффициенты, к полученной сумме добавляют константу 42,7.

Результаты расчета метаболического возраста обследованных и их сопоставление с хронологическим возрастом представлено на рис. 1.

Рассчитана величина разности между БВ и хронологическим возрастом для каждого человека. Средняя абсолютная ошибка определения БВ составила 9,12 года, стандартная ошибка – 9,31 года.

Нейросетевой анализ. С помощью нейронной сети, моделируемой в программе Statistica, решена задача распознавания хронологического возраста обследованных по данным обследования липидного и углеводного обменов. Для обучения нейронной сети на ее вход подавали результаты обследования 120 человек и их хронологический возраст. Хронологический возраст этих людей определен как выходная переменная непрерывного типа. В процессе обучения сеть ищет зависимости между входными и выходными данными, изменяя весовые коэффициенты связей между нейронами. Наилучшие результаты показала нейронная сеть MLP с 5 входными переменными, одним внутренним слоем из 7 нейронов и одним выходным нейроном, который вычисляет возраст (рис. 2).

Результаты расчета возраста людей нейросетью представлены на рис. 3, где показано соотношение реального и предсказанного нейронной сетью возраста человека, который можно считать его БВ.

Рассчитана разность между БВ и хронологическим возрастом для каждого человека. Средняя абсолютная ошибка определения БВ составила 2,45 года, стандартная ошибка – 3,18 года.

Обсуждение

По данным, представленным на рис. 1, разброс точек, представляющих соотношение реального и вычисленного возраста людей, достаточно большой. Это свидетельствует о существенной ошибке вычисления возраста методом множественной регрессии. Такой результат обусловлен слабыми корреляционными связями изученных показателей с возрастом в группе обследованных людей старше 40 лет и нелинейностью этих связей.

По данным, представленным на рис. 3, эффективность распознавания возраста обученной нейронной сетью очень высокая. Ошибки расчета возраста небольшие. Однако эти результаты получены на обучающей выборке. В дальнейшем, по мере набора данных, можно будет проверить точность определения возраста в контрольной группе.

Сравнивая два использованных подхода к оценке БВ по данным определения метаболических показателей, можно отметить, что метод множественной регрессии дает слабую точность оценки БВ, однако очень прост в математическом плане. Использование обучаемой нейронной сети существенно повышает точность оценки БВ, но требует использования ПК с установленной программой Statistica или разработки специального программного обеспечения.

Внедрение предложенных методов позволит не только выявлять людей с риском развития патологии, но и оценивать эффективность лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий. Предложенный способ может быть использован в научных медицинских, лечебно-профилактических учреждениях и клинико-диагностических центрах.

Выводы

1. Полученное уравнение множественной регрессии, связывающее возраст людей и значения их метаболических показателей, позволяет рассчитать метаболический возраст со стандартной ошибкой 9,31 года. Эта точность невысока, но достаточна для предварительного отбора людей с ускоренным старением.

2. Использование алгоритма обучаемой нейронной сети позволило значительно увеличить точность определения возраста людей (стандартная ошибка – 3,18 года), который в данном случае является их биологическим (метаболическим) возрастом. Это позволяет точнее оценить темп возрастных изменений метаболизма и сделать вывод о нормальном, ускоренном или замедленном старении.

3. Разработанные способы оценки метаболического возраста могут быть использованы для определения риска развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистой патологии и диабета 2 типа. Внедрение предложенных методов позволит не только выявлять людей с риском развития патологии, но и оценивать эффективность лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

Перспективы дальнейших исследований.

Использованные подходы к оценке метаболического возраста требуют верификации на достаточно большой новой группе людей разного возраста.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках НИР: «Определение роли возрастных особенностей толерантности к углеводам при старении как предпосылки развития метаболического синдрома», № госрегистрации 0108U001787.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції: 29.09.2020

Після доопрацювання: 20.10.2020

Прийнято до друку: 23.10.2020

Сведения об авторах:

Коркушко О. В., д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», академик Национальной академии медицинских наук Украины, член-корреспондент Национальной академии наук Украины, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный деятель науки и техники Украины, лауреат Государственной премии Украины, г. Киев.
Писарук А. В., д-р мед. наук, зав. лабораторией математического моделирования процессов старения, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Чижова В. П., д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», г. Киев.

Відомості про авторів:

Коркушко О. В., д-р мед. наук, професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», академік Національної академії медичних наук України, член-кореспондент Національної академії наук України, член-кореспондент Російської академії наук, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України, м. Київ.
Писарук А. В., д-р мед. наук, зав. лабораторії математичного моделювання процесів старіння, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

Чижова В. П., д-р мед. наук, головний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.

Information about authors:

Korkushko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the NAMS of Ukraine, Corresponding Member of the NAS of Ukraine, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Pysaruk A. V., MD, PhD, DSc, Head of the Laboratory of Mathematical Modeling of Aging Processes, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Chyzhova V. P., MD, PhD, DSc, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Список литературы

- [1] Коркушко О. В., Шатило В. Б. Ускоренное старение и пути его профилактики. *Буковинский медицинский вестник*. 2009. Т. 13. № 4. С. 153-158.
- [2] Биологический возраст как показатель уровня здоровья, старения и экологического благополучия человека / В. Н. Крутько и др. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2014. Т. 48. № 3. С. 12-19.
- [3] Quantification of biological aging in young adults / D. W. Belsky et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015. Vol. 112. Issue 30. P. E4104-E4110. <https://doi.org/10.1073/pnas.1506264112>
- [4] MARK-AGE biomarkers of ageing / A. Bürkle et al. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2015. Vol. 151. P. 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.006>
- [5] Advanced analytical methodologies for measuring healthy ageing and its determinants, using factor analysis and machine learning techniques: the ATHLOS project / F. F. Caballero et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 43955. <https://doi.org/10.1038/srep43955>
- [6] Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases / A. L. Cardoso et al. *Ageing Research Reviews*. 2018. Vol. 47. P. 214-277. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.004>
- [7] Human models of aging and longevity / E. Cevenini et al. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2008. Vol. 8. Issue 9. P. 1393-1405. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.9.1393>
- [8] Brief Report: Accelerated Aging Influences Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis / C. S. Crowson et al. *Arthritis & Rheumatism*. 2013. Vol. 65. Issue 10. P. 2562-2566. <https://doi.org/10.1002/art.38071>
- [9] MARK-AGE standard operating procedures (SOPs): A successful effort / M. Moreno-Villanueva et al. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2015. Vol. 151. P. 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.007>
- [10] Salthouse T. A. Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*. 2000. Vol. 54. Issue 1-3. P. 35-54. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(00\)00052-1](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00052-1)
- [11] Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity / J. Steffener et al. *Neurobiology of Aging*. 2016. Vol. 40. P. 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.014>
- [12] Molecular and phenotypic biomarkers of aging [version 1; peer review: 3 approved] / X. Xia, W. Chen, J. McDermott, J. J. Han. *F1000Research*. 2017. Vol. 6. P. 860. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10692.1>

References

- [1] Korkushko, O. V., & Shatilo, V. B. (2009). Uskorennoe starenie i puti ego profilaktiki [Accelerated ageing and paths to its prevention]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 13(4), 153-158. [in Russian].
- [2] Krutko, V. N., Dontsov, V. I., Zakharyashcheva, O. V., Kuznetsov, I. A., Mamikonova, O. A., Pyrvu, V. V., Smirnova, T. M., & Sokolova, L. A. (2014). Biologicheskii vozrast kak pokazatel' urovnya zdorov'ya, stareniya i ekologicheskogo blagopoluchiya cheloveka [Biological age as an index of human health level, aging and ecological well-being]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*, 48(3), 12-19. [in Russian].
- [3] Belsky, D. W., Caspi, A., Houts, R., Cohen, H. J., Corcoran, D. L., Danese, A., Harrington, H., Israel, S., Levine, M. E., Schaefer, J. D., Sugden, K., Williams, B., Yashin, A. I., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2015). Quantification of biological aging in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(30), E4104-E4110. <https://doi.org/10.1073/pnas.1506264112>
- [4] Bürkle, A., Moreno-Villanueva, M., Bernhard, J., Blasco, M., Zondag, G., Hoeijmakers, J. H., Toussaint, O., Grubeck-Loebenstein, B., Mocchegiani, E., Collino, S., Gonos, E. S., Sikora, E., Gradinaru, D., Dollé, M., Salmon, M., Kristensen, P., Griffiths, H. R., Libert, C., Grune, T., Breusing, N., ... Aspinall, R. (2015). MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 151, 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.006>
- [5] Caballero, F. F., Soulis, G., Engchuan, W., Sánchez-Niubó, A., Arndt, H., Ayuso-Mateos, J. L., Haro, J. M., Chatterji, S., & Panagiotakos, D. B. (2017). Advanced analytical methodologies for measuring healthy ageing and its determinants, using factor analysis and machine learning techniques: the ATHLOS project. *Scientific Reports*, 7, Article 43955. <https://doi.org/10.1038/srep43955>
- [6] Cardoso, A. L., Fernandes, A., Aguilar-Pimentel, J. A., de Angelis, M. H., Guedes, J. R., Brito, M. A., Ortolano, S., Pani, G., Athanasopoulou, S., Gonos, E. S., Schosserer, M., Grillari, J., Peterson, P., Tuna, B. G., Dogan, S., Meyer, A., van Os, R., & Trendelenburg, A. U. (2018). Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. *Ageing Research Reviews*, 47, 214-277. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.004>
- [7] Cevenini, E., Invidia, L., Lescai, F., Salvioli, S., Teri, P., Castellani, G., & Franceschi, C. (2008). Human models of aging and longevity. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 8(9), 1393-1405. <https://doi.org/10.1517/14712598.8.9.1393>
- [8] Crowson, C. S., Therneau, T. M., Davis, J. M., 3rd, Roger, V. L., Matteson, E. L., & Gabriel, S. E. (2013). Brief Report: Accelerated Aging Influences Cardiovascular Disease Risk in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 65(10), 2562-2566. <https://doi.org/10.1002/art.38071>
- [9] Moreno-Villanueva, M., Capri, M., Breusing, N., Siepelmeyer, A., Sevinci, F., Ghezzi, A., de Craen, A. J., Hervonen, A., Hurme, M., Schön, C., Grune, T., Franceschi, C., & Bürkle, A. (2015). MARK-AGE standard operating procedures (SOPs): A successful effort. *Mechanisms of Ageing and Development*, 151, 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2015.03.007>
- [10] Salthouse, T. A. (2000). Aging and measures of processing speed. *Biological Psychology*, 54(1-3), 35-54. [https://doi.org/10.1016/s0301-0511\(00\)00052-1](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(00)00052-1)
- [11] Steffener, J., Habeck, C., O'Shea, D., Razlighi, Q., Bherer, L., & Stern, Y. (2016). Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity. *Neurobiology of Aging*, 40, 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.014>
- [12] Xia, X., Chen, W., McDermott, J., & Han, J. J. (2017). Molecular and phenotypic biomarkers of aging [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research*, 6, Article 860. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10692.1>