УДК 616.379-008.65-06:617.735-008.6-036.3-07-037

Прогностичні фактори ризику розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

І. С. Аліфанов [1, 2], асистент; **В. М. Сакович** [1], д-р мед. наук, професор

[1] Дніпровський державний медичний університет

[2] КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня»

Дніпро (Україна)

Мета. *Визначити взаємозв'язок розвитку діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу з ураженням інших органів-мішеней, тяжкістю захворювання, потребою в інсулінотерапії та визначити найбільш значущі прогностичні маркери.*

Матеріал та методи. *Обстежено 270 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: 160 осіб з наявністю діабетичної ретинопатії та група порівняння – 82 пацієнта. Стан органів-мішеней визначений за консультаціями суміжних спеціалістів: ендокринолога, кардіолога, нефролога, невропатолога, судинного хірурга.*

Результати. *Визначено позитивний кореляційний зв'язок проміж наявністю діабетичної ретинопатії та тяжкої форми цукрового діабету (r=0,383, p<0,001), потребою в інсулінотерапії (r=0,389, p<0,001), розвитком діабетичної нефропатії (r=0,350, p<0,001), хронічної ниркової недостатності (r=0,390, p<0,001), ангіопатії нижніх кінцівок (r=0,312, p<0,001), ішемічною хворобою серця (r=0,155, p=0,011), гіпертонічною хворобою (r=0,149, p=0,014).*

Відмічено збільшення шансів розвитку ретинопатії у хворих на інсулінотерапії (OR 6,1; 95% CI 3,40-10,93), у пацієнтів з діабетичною нефропатією (OR 17,34; 95% CI 4,94-60,83), хронічною нирковою недостатністю (OR 6,88; 95% CI 3,66-12,94), ангіопатією нижніх кінцівок (OR19,15; 95% CI 4,24-86,45), ішемічною хворобою серця (OR 2,4; 95% CI 1,21-4,76) та гіпертонічною хворобою (OR 4,29; 95% CI 1,22-15,10). Ризик розвитку діабетичної ретинопатії у хворих з тяжкою формою цукрового діабету підвищується в 5,79 разів (95% CI 3,26-10,26) порівняно з хворими на діабет легкого або середнього ступеня тяжкості.

Висновки*. Визначено найбільш тісний позитивний кореляційний зв'язок та збільшення вірогідності розвитку діабетичної ретинопатії у хворих з нирковою недостатністю та нефропатією, ангіопатією нижніх кінцівок. Встановлений позитивний зв'язок середньої сили із тяжкою формою діабету та потребою в інсулінотерапії. Асоціація проміж наявністю діабетичної ретинопатії та гострих коронарних і мозкових порушень не мала статичної значущості.*

Ключові слова:

цукровий діабет, діабетична ретинопатія, органи-мішені, прогностичні маркери

Актуальність. У сучасному світі за даними International Diabetes Federation Atlas (IDF) 9,8% дорослих (20-79 років) – 537 мільйонів осіб – живуть із цукровим діабетом, близько 6,7 мільйонів пацієнтів загине від ускладнень хвороби у 2021 році. Глобальні фінансові втрати на боротьбу з діабетом у 2021 р. становили 966 мільярдів доларів – відмічається збільшення на 316% за останні 15 років. В Україні, за даними IDF, у 2021 р. розрахункова кількість пацієнтів з діабетом становила 2,35 млн осіб, 58,1 тисяч смертей, на фінансове забезпечення боротьби із хворобою витрачено 1,45 млн доларів США. [1].

Сучасна світова медицина має у розпорядженні вражаючий арсенал засобів щодо контролю глюкози та збільшення тривалості життя пацієнтів, але найбільшою загрозою інвалідизації та смерті є віддалені судинні ускладнення цукрового діабету, до яких відноситься і діабетична ретинопатія – специфічне мікроваскулярне ураження очного дна, яке вражає одного з трьох хворих на діабет. Згідно з літературними даними, у 10% пацієнтів розвивається діабетичний макулярний набряк сітківки або проліферативна стадія ретинопатії, що є ведучою причиною втрати зору в дорослого населення розвинених країн світу. [2]. Пацієнти з діабетичною ретинопатією стикаються із зниженням якості життя, перешкодами у виконанні повсякденної активності, професійної діяльності, погіршенням рівня фізичного, емоційного та соціального благополуччя; у кожного п'ятого хворого зниження зору викликало затруднення виконання маніпуляцій щодо лікування основного захворювання – цукрового діабету. [12].

В Україні впродовж останніх двох десятиріч відмічається зростання захворюваності на цукровий діабет, що в цілому відповідає світовим тенденціям, а також спостерігається зростання рівня накопиченої інвалідності внаслідок саме діабетичної ретинопатії. [13].

© Аліфанов І. С., Сакович В. М., 2022

Розуміння діабетичної ретинопатії як прояву системного захворювання сприяє пошуку клінічних та діагностичних маркерів, прогнозуванню розвитку тяжких очних ускладнень та визначенню оптимальної тактики лікування хворих на цукровий діабет. Згідно з результатами сучасних світових досліджень, головними доказаними факторами ризику розвитку діабетичної ретинопатії взагалі та діабетичної ретинопатії, яка безпосередньо загрожує втраті зору, є тривалість захворювання на цукровий діабет, недостатній контроль рівня глюкози крові та артеріального тиску. [3, 4].

Враховуючи той факт, що цукровий діабет призводить до генералізованих загальносоматичних мікро- та макросудинних ускладнень та можливість за допомогою офтальмоскопії очного дна in vivo оцінити стан мікроциркуляторного русла сітківки, багатьма вченими діабетична ретинопатія розглядається як предиктор та фактор ризику ураження інших органів мішеней цукрового діабету, а саме серцево-судинної системи, у т.ч. коронарного синдрому [5, 6], розвитку судинних неврологічних ускладнень та когнітивних порушень у пацієнтів із цукровим діабетом [7, 8, 9], уражень судин нижніх кінцівок та необхідності ампутацій [10, 11].

Узагальнюючи вищевказане, вважаємо доцільним проведення наукового дослідження щодо визначення соматичних факторів ризику розвитку діабетичної ретинопатії на основі аналізу наявності ураження інших органів мішеней у хворих на цукровий діабет.

Мета роботи. Визначити взаємозв'язок розвитку діабетичної ретинопатії у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з ураженням інших органів-мішеней, тяжкістю захворювання, потребою в інсулінотерапії та визначити найбільш значущі прогностичні маркери.

Матеріал та методи

В рамках аналітичного проспективного когортного дослідження загальну вибірку склали 270 пацієнтів (270 очей) з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І. І. Мечникова та були обстежені у кабінеті «Діабетична ретинопатія» Дніпропетровської обласної клінічної офтальмологічної лікарні. Обстежені хворі згідно з критеріями International Council Of Ophthalmology [2] розподілені на наступні групи за станом гіршого ока: основна група – з наявністю будь-якої форми діабетичної ретинопатіїї (160 осіб з непроліферативною формою ретинопатії та 28 з проліферативною діабетичною ретинопатію, разом 90 чоловіків та 98 жінок) та група порівняння – без наявності ознак діабетичної ретинопатії (82 пацієнта, з них 46 чоловіків та 36 жінок).

Діагностичний комплекс наявності діабетичної ретинопатії включав загальноклінічні офтальмологічні (візометрія, тонометрія, бінокулярна офтальмоскопія) та додаткові (фотографування очного дна, оптична когерентна томографія, ультразвукове В-сканування) методи обстеження. Офтальмоскопія очного дна проводилась за допомогою безконтактної лінзи Katena Diamond 90D та щілинної лампи Shin-Nippon SL-45, для фотографування очного дна використана фундус-камера Carl Zeiss Visucam 524, спектральна оптична когерентна томографія виконувалась на томографі Optovue RT Vue 100-2, ультразвукове дослідження за допомогою сканера Quantel Medical Compact-2.

Стан органів-мішеней цукрового діабету визначений згідно з консультативними висновками суміжних спеціалістів – ендокринолога, кардіолога, нефролога, невропатолога, судинного хірурга.

Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням ліцензійного пакета програм статистичного аналізу Statistica v6.1 (StatsoftInc., США) (№ AGAR909E415822FA). Для характеристики і порівняння кількісних ознак з нормальним розподілом використовували середню арифметичну (M), стандартне відхилення (SD), критерій Стьюдента (t) для незалежних вибірок. Для оцінки статистичної значущості різниці між групами за якісними ознаками проводили аналіз таблиць спряженості з розрахунком $\chi 2$ статистики Пірсона, в тому числі з поправкою Йейтса для значень, близьких до 0. Взаємозв'язок між ознаками оцінювався за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r); показник відношення шансів (OR) із вказанням 95% довірчого інтервалу (CI) щодо наявності ретинопатії в групі з іншим соматичним ускладненням діабету до її відсутності – за однофакторною логістичною регресією з оцінкою статистичної значущості за критерієм Вальда. Критичним рівнем статистичної значущості для усіх видів аналізу прийнято $p<0,05$.

Результати

Середній вік хворих основної групи становив (M±SD) 63,8±8,9 років, угрупі порівняння – 62,4±10,1 років ($p>0,05$). Розподіл пацієнтів за статтю у групах дослідження також не мав значущих відмінностей – 47,9% чоловіків і 52,1% жінок в основній групі проти 56,1% і 43,9% пацієнтів відповідної статі у групі порівняння ($p>0,05$) (табл. 1). Таким чином, можна стверджувати про однорідність досліджуваних груп за статтю та віком.

У більшості хворих на цукровий діабет 2 типу (70,4%) діагностовано тяжку форму захворювання. Причому частота розвитку діабетичної ретинопатії при тяжкій формі цукрового діабету майже вдвічі перевищувала таку серед пацієнтів групи порівняння – 81,9% проти 43,9% ($p<0,001$). Відповідно, проведення інсулінотерапії потребували 84,0% пацієнтів основної групи і лише 46,3% хворих на ЦД без проявів ретинопатії ($p<0,001$).

Серед уражень інших органів-мішеней у хворих на цукровий діабет найчастіше діагностували діабетичну нефропатію – 249 (92,2%) хворих, ангіопатію нижніх кінцівок – 254 (94,1%), гіпертонічну хворобу – 259 (95,9%) та ішемічну хворобу серця – 230 (85,2%). При цьому, як видно з даних табл. 1, вказані захворювання достовірно частіше відзначались у пацієнтів основної

Таблиця 1. Загальна і клінічна характеристика пацієнтів груп дослідження

Показник	Вся вибірка (n=270)	Клінічні групи		p
		основна (n=188)	порівняння (n=82)	
Вік, роки, M±SD	63,3±9,3	63,8±8,9	62,4±10,1	0,276 *
Стать, абс./ %:				
- чоловіча	136/ 50,4	90/ 47,9	46/ 56,1	0,214 *
- жіноча	134/ 49,6	98/ 52,1	36/ 43,9	
Тяжкість ЦД, абс./ %:				
- легка	3/ 1,1	–	3/ 3,7	0,045 **
- середня	77/ 28,5	34/ 18,1	43/ 52,4	< 0,001
- тяжка	190/ 70,4	154/ 81,9	36/ 43,9	< 0,001
Потреба в інсуліно-терапії, абс./ %	196/ 72,6	158/ 84,0	38/ 46,3	< 0,001
Захворювання органів-мишеней, абс./ %:				
- діабетична нефропатія	249/ 92,2	185/ 98,4	64/ 78,0	< 0,001
- хронічна ниркова недостатність	129/ 47,8	114/ 60,6	15/ 18,3	< 0,001
- гіпертонічна хвороба	259/ 95,9	184/ 97,9	75/ 91,5	0,014
- ішемічна хвороба серця	230/ 85,2	167/ 88,8	63/ 76,8	0,011
- гострий інфаркт міокарда	17/ 6,3	13/ 6,9	4/ 4,9	0,526
- дисциркуляторна енцефалопатія	81/ 30,0	59/ 31,4	22/ 26,8	0,453
- гостре порушення мозкового кровообігу	17/ 6,3	11/ 5,9	6/ 7,3	0,648
- ангіопатія нижніх кінцівок	254/ 94,1	186/ 98,9	68/ 82,9	< 0,001

Примітка. p – статистична значущість різниці між групами; * – за t-критерієм Стьюдента; ** – за критерієм χ^2 з поправкою Йейтса; в інших випадках – за критерієм χ^2 без поправки.

групи (p<0,05 до p<0,001). Хронічна ниркова недостатність мала місце у ⅔ хворих на ЦД з проявами діабетичної ретинопатії (60,6%) і лише у 18,3% пацієнтів без неї (p<0,001). Поєднання діабету з такими загрозливими коморбідними захворюваннями як гострий інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу, дисциркуляторна енцефалопатії було нечастим (від 6 до 30,0%) без достовірних відмінностей між виділеними клінічними групами (p>0,05).

Визначені шляхом порівняльного аналізу відмінності у частоті ураження різних органів-мішеней у хворих на ЦД 2 типу основної групи і групи порівняння стали підставою для виділення клінічно значущих показників та визначення їх прогностичного потенціалу для оцінки ризику розвитку діабетичної ретинопатії.

За результатами кореляційного аналізу підтверджено, що найбільш характерними для цього очного ускладнення є наявність тяжкої форми цукрового діабету (r=0,383, p<0,001), потреба в інсулінотерапії (r=0,389, p<0,001), розвиток діабетичної нефропатії (r=0,350, p<0,001), хронічної ниркової недостатності (r=0,390, p<0,001), ангіопатії нижніх кінцівок (r=0,312, p<0,001) (рис. 1). Слабкий позитивний кореляційний зв'язок виявлено проміж розвитком діабетичної ретинопатії та ішемічною хворобою серця (r=0,155, p=0,011) та гіпертонічною хворобою (r=0,149, p=0,014).

Розрахунок показників відношення шансів показав, що ризик розвитку діабетичної ретинопатії у хворих з тяжкою формою цукрового діабету підвищується в 5,79 разу (95% CI 3,26-10,26) порівняно з хворими на ЦД легкого або середнього ступеня тяжкості (рис. 2).

Відмічено збільшення шансів розвитку ретинопатії у хворих на інсулінотерапії (OR 6,1; 95% CI 3,40-10,93), у пацієнтів з діабетичною нефропатією (OR 17,34; 95% CI 4,94-60,83), хронічною нирковою недостатністю (OR 6,88; 95% CI 3,66-12,94), ангіопатією нижніх кінцівок (OR19,15; 95% CI 4,24-86,45), ішемічною хворобою серця (OR 2,4; 95% CI 1,21-4,76) та гіпертонічною хворобою (OR 4,29; 95% CI 1,22-15,10).

Обговорення

У наведених результатах дослідження визначається позитивний кореляційний зв'язок розвитку діабетичної ретинопатії з ураженням ряду інших органів-мішеней цукрового діабету 2 типу. Найбільш тісний позитивний зв'язок виявлено проміж наявністю діабетичної ретинопатії та ниркової недостатності, діабетичної нефропатії, ангіопатії нижніх кінцівок, що в цілому підтверджує теорію природи цукрового діабету як загально соматичного мікросудинного захворювання та відповідає літературним даним. [5-11]. Також визначено позитивний зв'язок середньої сили із тяжкою формою діабету та потребою в інсулінотерапії.

Що стосується показнику відношення шансів ризику розвитку діабетичної ретинопатію, найбільш загрозливими факторами визначені наявність діабетичної нефропатії та ангіопатії нижніх кінцівок. Слід відмітити, що показники відношення шансів в даному випадку в рази перевищують аналогічні результати стосовно гі-

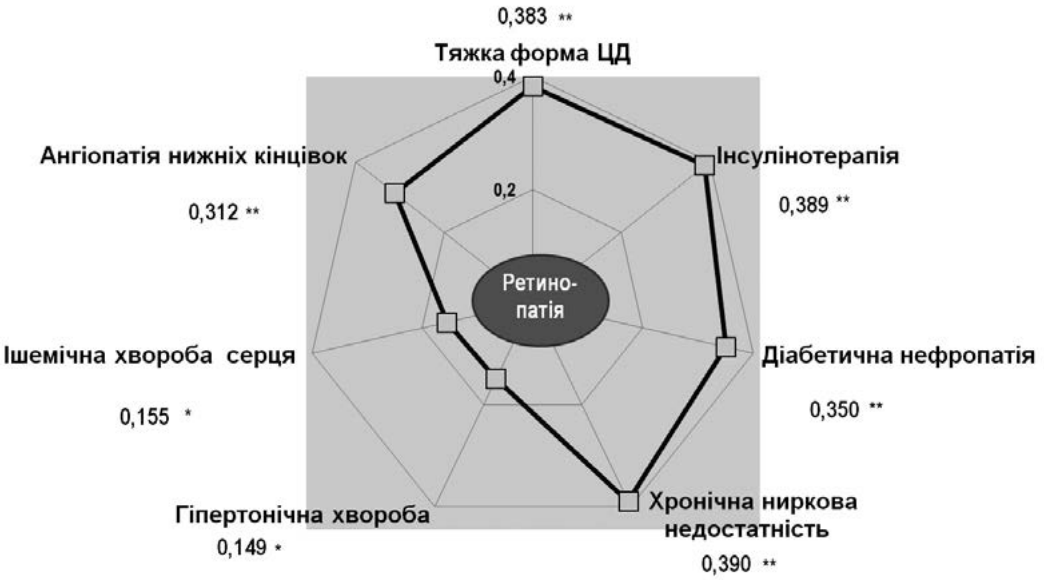

Рис. 1. Кореляційні взаємозв'язки між наявністю діабетичної ретинопатії та іншими факторами: вказано коефіцієнти кореляції Спірмена (r) та їх вірогідність: * – p<0,05, ** – p<0,001

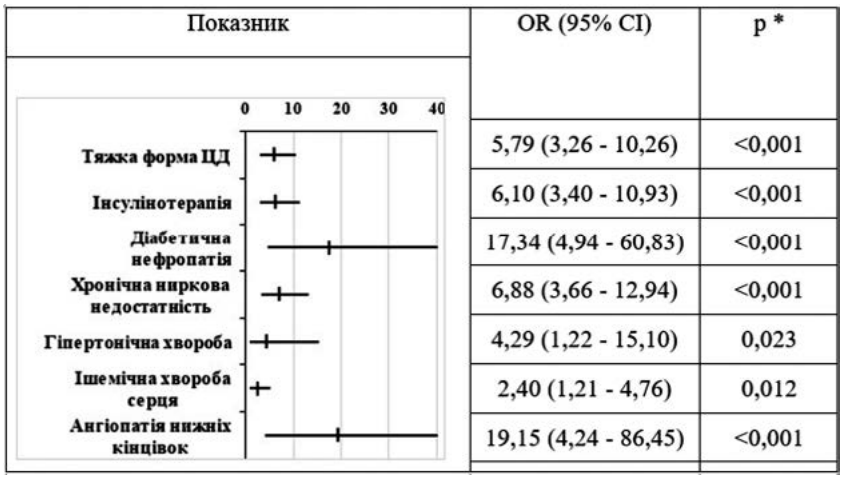

Рис. 2. Показники відношення шансів розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2 типу залежно від різних факторів: вказано показники відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (95% CI); p – рівень статистичної значущості OR за критерієм Вальда.

пертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, потреби в інсулінотерапії та ін.

В отриманих статистичних даних привертає увагу невідповідність сили кореляційного зв'язку та співвідношення шансів ризику розвитку діабетичної ретинопатії у пацієнтів з діабетичною нефропатією та хронічною нирковою недостатністю: коефіцієнт кореляції Спірмена проміж діабетичною ретинопатією та нирковою недостатністю дорівнює 0,390, а з нефропатією – 0,350 (більш сильний зв'язок із нирковою недостатністю); однак, співвідношення шансів ризику розвитку діабетичної ретинопатії дорівнює 6,88 та 17,34 відповідно. На думку авторів, враховуючи той факт, що хронічна ниркова недостатність є ускладненням діабетичної нефропатії та розвивається виключно у пацієнтів із вже наявною нефропатією, із точки зору клінічної практики вважаємо доцільним розглядати сумарний кумулятивний ефект співвідношення шансів у даної групі пацієнтів.

В ряді закордонних досліджень діабетична ретинопатія розглядається як фактор ризику та предиктор розвитку гострих коронарних і мозкових порушень [6, 7, 9, 14], але, за результатами проведеної роботи, зворотна асоціація не мала статистичної значущості.

Також не виявлено достовірного статистичного зв'язку наявності діабетичної ретинопатії із віком та статтю пацієнтів.

В подальшому, в рамках даного дослідження планується проведення оцінки діагностичної (прогностичної) значущості різних предикторів розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу, включення у дослідження результатів ультразвукової доплерографії очничої артерії, враховуючи той факт, що діабетична ретинопатія є саме судинним проявом досліджуваної патології.

Також планується дослідити значущість окремих факторів щодо прогресування діабетичної ретинопатії, а саме переходу непроліферативної стадії у проліфера-

тивну, що є високим ризиком втрати зору та інвалідизації пацієнтів з діабетом. Отримані результати сприятимуть вдосконаленню локальних клінічних протоколів та створенню національних гайдлайнів лікування діабетичної ретинопатії, уточненню показань та строків застосування різних методів терапії очних ускладнень цукрового діабету.

Література

1. International Diabetes Federation.IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels,
2. Belgium: 2021. Available at: https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/
3. International Council OfOphthalmology. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care (2017). Availble at: https://icoph.org/eye-care-delivery/diabetic-eye-care/
4. **Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al.** Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012;35(3):556-564.
5. **Harris Nwanyanwu K, Talwar N, Gardner TW, Wrobel JS, Herman WH, Stein JD.** Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2013;36(6):1562-1568.
6. **Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, et al.** Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(7):588-597.
7. **Drazenka Pongrac Barlovic, Valma Harjutsalo, Daniel Gordin, Milla Kallio, Carol Forsblom, George King, Per-Henrik Groop; on behalf of the Finn Diane Study Group,** The Association of Severe Diabetic Retinopathy With Cardiovascular Outcomes in Long-standing Type 1 Diabetes: A Longitudinal Follow-up. Diabetes Care 1 December 2018; 41 (12): 2487–2494.
8. **Hughes AD, Falaschetti E, Witt N, et al.** Association of Retinopathy and Retinal Microvascular Abnormalities With Stroke and Cerebrovascular Disease. Stroke. 2016;47(11):2862-2864.
9. **Hanff TC, Sharrett AR, Mosley TH, et al.** Retinal microvascular abnormalities predict progression of brain microvascular disease: an atherosclerosis risk in communities magnetic resonance imaging study. Stroke. 2014;45(4):1012-1017.
10. **Crosby-Nwaobi RR, Sivaprasad S, Amiel S, Forbes A.** The relationship between diabetic retinopathy and cognitive impairment. Diabetes Care. 2013;36(10):3177-3186. doi:10.2337/dc12-2141
11. **Foussard N, Saulnier P-J, Potier L, Ragot S, Schneider F,** Gand E, et al.; on behalf of the SURDIAGENE Study Group, Relationship Between Diabetic Retinopathy Stages and Risk of Major Lower-Extremity Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 1 November 2020; 43 (11): 2751–2759.
12. **Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, et al.** Microvascular and Macrovascular Disease and Risk for Major Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(10):1796-1803.
13. **Cavan D, Makaroff L, da Rocha Fernandes J, Sylvanowicz M et al.**The Diabetic Retinopathy Barometer Study: Global perspectives on access to and experiences of diabetic retinopathy screening and treatment. Diabetes ResClinPract. 2017 Jul; Volume 129:16-24.
14. **Alifanov IS, Sakovych VN, Alifanova TO.** Disability due to ocular complications of diabetes mellitus in Ukraine. J.ophthalmol.(Ukraine).2019;6:34-38.
15. **Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M,Wong DT, Evans M**. Association between diabetic eye diseaseand other complications of diabetes: Implications for care. Asystematic review. Diabetes ObesMetab. 2019;21:467–478.

Відомості про авторів та розкриття інформації

Автор листування: *Аліфанов Ігор Сергійович – alifanov00@gmail.com*

Відмова від відповідальності. *Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а неофіційними позиціями установи.*

Конфлікт інтересів. *Автори засвідчують про відсутність конфліктів інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.*

Джерела підтримки: *відсутні.*

Надійшла 11.11.2022