

В. Н. Сердюк¹, В. А. Ищенко²¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины
– г. Днепр, Украина,² Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница МЗ Украины
– г. Днепр, Украина

УДК 616.379–008.64+616–06/617.735

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

При исследовании биохимических показателей углеводного обмена и инсулинрезистентности у 59 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД) (средний возраст $58,2 \pm 0,99$ лет, средняя продолжительность диагностирования диабета $9,19 \pm 0,16$ лет) на разных стадиях диабетической ретинопатии (ДР) с помощью дисперсионного анализа и закона биномиального распределения показано, что ДР формируется на фоне гипергликемии натощак, аномальной постпрандиальной гипергликемии, декомпенсации СД (по гликированному гемоглобину). Дальнейшее прогрессирование ДР статистически значимо ассоциируется с увеличением относительной частоты гиперинсулинемии. Сделан вывод, что у пациентов с СД 2-го типа и метаболическим синдромом гиперинсулинемию вместе с гликированным гемоглобином можно рассматривать в качестве предикторов прогрессирования ДР.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, метаболический синдром.

Согласно существующим взглядам, ключевым предиктором формирования метаболического синдрома (МС) является инсулинрезистентность (ИР) [16], индуцируемая некоторыми гормонами жировой ткани и липоцитокинами [15]. Возникающая при этом компенсаторная гиперинсулинемия посредством инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) может оказывать влияние на гиперпластические [2, 18], пролиферативные, опухолевые процессы [5, 9] и, возможно, на развитие пролиферативной диабетической ретинопатии (ДР) при сахарном диабете (СД) 2-го типа [14]. Ранее были представлены индексы ИР на разных стадиях ДР (однако без представления концентрации инсулина в крови), а также уровни гликемии у пациентов на разных стадиях диабетической ретинопатии в зависимости от факторов риска и прогрессии СД 2-го типа (но без освещения относительной частоты гликемии *seu* удельного веса пациентов с неблагоприятными уровнями гликемии) [3].

Цель исследования: определить роль гормонально-метаболических предикторов прогрессирования ДР при МС у пациентов с СД 2-го типа на разных стадиях ДР.

Материалы и методы. В исследование было включено 83 пациента (112 глаз), которых разделили на 2 группы (контрольную и исследовательскую). В контрольную группу входили лица с верифицированными признаками МС, но без СД 2-го типа (23 человека обоего пола, средний возраст $49,26 \pm 2,14$ года), в исследовательскую – пациенты с СД 2-го типа, МС и ДР (59 пациентов обоего пола, средний возраст $58,2 \pm 0,99$ года, средняя продолжительность диагностирования диабета $9,19 \pm 0,16$ года), которую в зависимости от стадии

ДР разделили на 3 подгруппы. Представленная работа проведена в соответствии с описанными критериями включения и невключения в подобное исследование [3], Хельсинской декларацией 2008 года, унифицированными клиническими протоколами и Приказами МЗ Украины № 281 от 01.11.2000 г., № 355 от 25.09.2002 г., № 356 от 22.05.2009 г. в редакции Приказа МЗ Украины № 574 от 05.08.2009 г., № 1118 от 21.12.2012 г.

У всех пациентов определяли концентрацию глюкозы в венозной крови натощак и через 2 часа после еды ферментативным кинетическим колориметрическим методом, уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) – иммуноферментным методом с помощью наборов «Insulin ELISA», а у больных с СД 2-го типа – дополнительно содержание гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) методом высокоскоростной жидкостной хроматографии. Согласно инструкции, за норму считали содержание ИРИ в крови 2–25 мкЕД/мл. Наличие МС в контрольной и исследовательской группах определяли в соответствии с признанными ВОЗ Рабочими критериями экспертов Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel III, АТР III, 2001) и консенсусом Всемирной федерации по изучению СД (IDF) [6, 17]. Офтальмологическое обследование проводилось по общепринятой методике, включающей визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, флуоресцентную ангиографию, когерентную томографию сетчатки. Диагноз ДР ставился согласно классификации, предложенной Kohner E. и Porta M. (1992) [12], в которой выделяют 3 основных стадии диабетической ретинопатии: непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную. Сравнение выборок пациентов проводилось с помощью

дисперсионного анализа. В зависимости от особенностей распределения цифровых данных использовали параметрический критерий Фишера или непараметрический критерий Крускала–Уоллиса. Статистические данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки ($\pm m$), 95 % доверительного интервала (95 % CI). Для сопоставления результатов с альтернативной вариацией признака (в нашем случае увеличение–уменьшение удельного веса относительной частоты) для оценки достоверности разницы была использована формула определения критерия « t » относительно связанных выборок, что вытекает из закона биномиального распределения [4]. Уровень достоверности различий « p » составлял менее 0,05. Статистический анализ данных проводился с использованием компьютерной программы «SPSS 9.0».

Результаты и их обсуждение. Результаты дисперсионного анализа и сравнения связанных групп выборок с альтернативной вариацией признака представлены в таблицах 1–3. Показано, что уровни глюкозы натощак в группе пациентов с СД 2-го типа и ДР были сопоставимы и статистически значимо отличались в сторону увеличения от группы сравнения – как по абсолютным показателям ($p=0,001$, $p=0,001$ и $p=0,05$ соответственно стадии ретинопатии), так и по относительной частоте гипергликемий ($p<0,001$).

Статистически значимых различий между группами по стадиям ДР выявлено не было (табл. 1).

Анализ постпрандиальной гликемии и степени компенсации СД 2-го типа показал статистически значимое увеличение свыше рекомендуемых нормальных значений концентрации глюкозы в венозной крови ($p=0,006$, $p=0,001$ и $p=0,05$ соответственно), HbA_{1c} ($p<0,001$) и относительной частоты гипергликемии ($p<0,001$) во всех группах больных СД 2-го типа и ДР по сравнению с контролем. При этом на 3-й стадии ДР имело место статистически значимое уменьшение относительной частоты гипергликемии по сравнению как с предыдущими стадиями ($p<0,02$), так и контролем ($p<0,001$) (табл. 2).

Гиперинсулинемия, как кластер МС, была выявлена во всех группах (ожирение и СД 2-го типа с ДР) без статистически значимых различий между ними и находилась в среднем в пределах верхнего уровня референтных значений. Выявлено статистически значимое увеличение относительной частоты пациентов с гиперинсулинемией за пределами референтных значений на 2-й стадии ДР по сравнению с контролем ($p<0,001$), 1-й стадией ($p<0,001$) и статистически значимое уменьшение относительной частоты больных с гиперинсулинемией на 3-й стадии ДР по сравнению с контролем ($p<0,05$) и предыдущими стадиями ДР ($p<0,02$, $p<0,001$) (табл. 3).

Таблица 1

Уровни глюкозы в венозной крови натощак на разных стадиях диабетической ретинопатии ($M\pm m$)

Показатель	Статистический показатель	Ожирение (контроль)	Диабетическая ретинопатия		
			1-й стадии	2-й стадии	3-й стадии
Глюкоза натощак, мМ/л	N	20	42	9	8
	$M\pm m$	5,84±0,71	9,26±0,49	9,63±1,05	8,3±1,12
	95 % CI	4,84–6,84	8,57–9,95 $p_1=0,001$	8,14–11,12 $p_1=0,001$	6,78–9,95 $p_1=0,05$
Относительная частота гликемии > 6,66 мМ/л, %	N	2	28	6	6
	$M\pm m$	10,0±6,71	66,7±7,27	66,7±15,7	75,0±17,6
			$p_1<0,001$	$p_1<0,001$	$p_1<0,001$

Примечания: N – количество исследуемых;

p – уровень статистической значимости различий

Таблица 2

Уровни постпрандиальной глюкозы и гликированного гемоглобина на разных стадиях диабетической ретинопатии ($M\pm m$)

Показатель	Статистический показатель	Ожирение (контроль)	Диабетическая ретинопатия		
			1-й стадии	2-й стадии	3-й стадии
Глюкоза постпрандиальная, мМ/л	N	15	42	9	8
	$M\pm m$	6,52±1,32	12,02±0,79	11,89±1,71	10,88±1,81
	95 % CI	4,65–8,39	10,90–13,14 $p_1=0,006$	9,47–14,30 $p_1=0,006$	8,32–13,44 $p_1=0,05$
Относительная частота гликемии > 7,8 мМ/л, %	N	2	36	8	6
	$M\pm m$	13,4±8,79	85,7±5,40	88,9±10,4	75,0±15,3
			$p_1<0,001$	$p_1<0,001$	$p_1<0,001$ $p_{2,3}<0,02$
HbA_{1c} , %	N	17	41	9	8
	$M\pm m$	5,45±0,49	9,17±0,31	8,75±0,67	9,07±0,71
	95 % CI	4,76–6,14	8,72–9,61 $p_1=0,001$	7,80–9,07 $p_1=0,001$	8,06–10,08 $p_1=0,001$

Примечания: N – количество исследуемых;

p – уровень статистической значимости различий

Таблица 3

Концентрация инсулина в крови на разных стадиях диабетической ретинопатии (M±m)

Показатель	Статистический показатель	Ожирение (контроль)	Диабетическая ретинопатия		
			1-й стадии	2-й стадии	3-й стадии
Инсулин (ИРИ), мкЕД/мл	N	23	42	9	8
	M±m 95 % CI	17,9±3,17 13,5–22,4	20,04±2,35 16,7–23,4	20,8±5,07 13,6–27,9	18,6±5,38 11,1–26,2
Относительная частота ИРИ > 24,9 мкЕД/мл, %	N	6	11	5	1
	M+m	26,1±9,15	26,2±9,78	55,5±16,5 p _{1,2} <0,001	12,5±11,6 p ₁ <0,05 p ₂ <0,02 p ₃ <0,001

Примечания: N – количество исследуемых;
ИРИ – иммунореактивный инсулин;
p – уровень статистической значимости различий

Показано, что у больных СД 2-го типа уровень гликемического контроля на разных стадиях ДР не соответствует принятым ВОЗ и IDF критериям [8, 20], что влечёт за собой прогрессирование ДР. Так, исследование по контролю СД и его осложнений DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial, NCT00360815) показало, что интенсивный метаболический контроль (контроль СД) снижает число новых случаев и прогрессирование ДР. Показано, что снижение уровня HbA_{1c} у больных СД до 7 % приводит к уменьшению риска ДР на 76 %, а риска её прогрессирования – на 53 %. Это связано с тем, что HbA_{1c} является самым сильным фактором риска развития и прогрессирования ДР [7, 10]. В наших исследованиях, исходя из данных дисперсионного анализа, HbA_{1c} был в пределах 8,72–10,08 %. Кроме того, по данным исследования WESDR значения именно HbA_{1c}, а также артериального давления и общего холестерина в сыворотке крови вместе составляют от 9 до 10 % риска развития ДР [11]. Согласно литературным данным, только у 17 % пациентов, наблюдавшихся в исследовании Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (NCT00360893), на последних визитах HbA_{1c} был менее 7 % [13], т.е. 83 % пациентов были в состоянии декомпенсации СД. Несмотря на то, что большинство данных по ДР приходится на СД 1-го типа [1, 19], собственные исследования показывают значимость не только HbA_{1c}, но и непосредственно уровня инсулина в формировании и прогрессировании ДР.

Выводы

Наибольшая относительная частота (удельный вес) больных с гиперинсулинемией приходится на препролиферативную стадию ДР, что можно вместе с HbA_{1c} рассматривать в качестве предикторов её прогрессирования у больных с СД 2-го типа и МС.

Литература

1. Кирилюк М. Л. Медикаментозное лечение и профилактика диабетической ретинопатии при сахарном диабете 1 типа / М. Л. Кирилюк // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – № 5 (45). – С. 70–75.
2. Кирилюк М. Л. Роль чинників росту у розвитку доброякісної гіперплазії передміхурової залози та їх зв'язок із метаболічним синдромом / М. Л. Кирилюк, Ф. І. Костєв, А. В. Підєєв, С. С. Шаталюк // Клінічна ендокринологія і ендокринна хірургія. – 2012. – № 3 (40). – С. 3–8.
3. Малачкова Н. В. Уровень гликемии и инсулинорезистентности у больных с сахарным диабетом 2-го типа, диабетической ретинопатией и ожирением / Н. В. Малачкова, И. В. Комаровская, М. Л. Кирилюк // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2017. – № 13 (3). – С. 27–32. – DOI: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104108.
4. Поляков И. В. Практическое пособие по медицинской статистике. / И. В. Поляков, Н. С. Соколова. – Л.: Медицина, 1975. – 125 с.
5. Arcidiacono B. Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms / B. Arcidiacono, S. Iritano, A. Nocera [et al.] // Experimental Diabetes Research. – 2012. – Vol. 2012. – 12 p. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/789174>.
6. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – № 285. – P. 2486–2497.
7. Hirsch I. B. Beyond hemoglobin A1c—need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications / I. B. Hirsch, M. Brownlee // JAMA. – 2010. – № 303. – P. 2291–2292.
8. Inzucchi S. E. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse [et al.] // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38 (1). – P. 140–149. – DOI: 10.2337/dc14-2441.
9. Kaaks R. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I / R. Kaaks,

- A. Lukanova // Proceedings of the Nutrition Society. – 2001. – Vol. 60 (1). – P. 91–106.
10. Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy. In: Duh E., ed. Diabetic retinopathy / R. Klein. – Totowa, NJ: Humana, 2008. – P. 67–107.
 11. Klein R. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes / R. Klein, B. E. Klein, S. E. Moss [et al.] // Ophthalmology. – 1998. – № 105. – P. 1801–1805.
 12. Kohner E. M. Screening for diabetic retinopathy in Europe: A field handbook / E. M. Kohner, M. Porta. – Boehringer Mannheim, Italy. – 1992.
 13. Nathan D. M. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983–2005) / D. M. Nathan, B. Zinman, P. A. Cleary [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 169. – P. 1307–1316.
 14. Paranova A. Insulin resistance and proliferative retinopathy: a cross-sectional, case-control study in 115 patients with type 2 diabetes / A. Paranova, I. Iliev, M. Filipponi [et al.] // Clin Endocrinol Metab. – 2004. – Vol. 89 (9). – P. 4371–4376. – DOI: 10.1210/jc.2003-032076.
 15. Pittas A. G. Adipocytocines and Insulin Resistance / A. G. Pittas, N. A. Joseph, A. S. Greenberg // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2004. – Vol. 89 (2). – P. 447–452.
 16. Reaven G. M. Banting Lecture. Role of insulin resistance in human disease / G. M. Reaven // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.
 17. Scott M. G. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome / M. G. Scott, I. J. Cleeman, R. S. Daniels [et al.] // Circulation. – 2005. – 112. – P. 2735–2752. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>.
 18. Stattin P. Circulating insulin-like growth factor-I and benign prostatic hyperplasia – a prospective study / P. Stattin, R. Kaaks, E. Riboli [et al.] // Scandinavian journal of urology and nephrology. – 2001. – Vol. 35 (2). – P. 122–126.
 19. Testa M. A. Clinical predictors of retinopathy and its progression in patients with type 1 diabetes during CSII and conventional insulin treatment / M. A. Testa, J. E. Puklin, R. S. Sherwin [et al.] // Diabetes. – 1985. – Vol. 34 (Suppl. 3). – P. 61–68.
 20. Use of Glycated Haemoglobin (HbA_{1c}) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation (WHO/NMH/CHP/CPM/11.1). – World Health Organization; 2011. – 25 p.

ПРЕДИКТОРИ ПРОГРЕСУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

В. М. Сердюк, В. А. Іщенко

При дослідженні біохімічних показників вуглеводного обміну та інсулінрезистентності у 59 пацієнтів, хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД) (середній вік 58,2±0,99 року, середній термін діагностування діабету 9,19±0,16 року), на різних стадіях діабетичної ретинопатії (ДР) за допомогою дисперсійного аналізу і закону біноміального розподілу показано, що ДР формується на тлі гіперглікемії натще, аномальної постпрандіальної гіперглікемії, декомпенсації ЦД (за глікованим гемоглобіном). Подальше прогресування ДР статистично значимо асоціюється з підвищенням відносної частоти гиперінсулінемії. Зроблено висновок, що у пацієнтів, хворих на ЦД 2-го типу та метаболічний синдром, гиперінсулінемію разом з глікованим гемоглобіном можна розглядати в якості предикторів прогресування ДР.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, метаболічний синдром.

PREDICTORS OF DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSING AT METABOLIC SYNDROME

V. Serdyuk¹, V. Ishchenko²

¹ State Establishment Dnipropetrovsk State Medical Academy of the Ministry of Public Health of Ukraine
Dnipro, Ukraine,

² Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital
Dnipro, Ukraine

Summary. We studied the biochemical parameters of carbohydrate metabolism and insulin resistance in 59 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) (mean age 58.2 + 0.99 years, the average length of diabetes 9.19 + 0.16 years) at different stages of diabetic retinopathy (DR).

Research methods included the dispersive analysis of variances and the mathematic law of the binomial distribution.

Our **results** showed that DR is forming on the field of fasting hyperglycemia, abnormal postprandial hyperglycemia, decompensation of DM (according to glycated hemoglobin). Further progression of DR statistically significantly associated with a relative frequency increase of hyperinsulinemia.

Conclusion. Metabolic syndrome hyperinsulinemia together with glycated hemoglobin in patients with type 2 DM can be viewed as predictors of DR progression.

Key words: diabetic retinopathy, metabolic syndrome.

Стаття надійшла до редакції 01.09.2017 р.