

Діабетичний макулярний набряк при діабетичній ретинопатії та цукровому діабеті 2-го типу і вміст у крові L-селектину

Резюме. Актуальність. Незважаючи на прогрес у розумінні патогенезу та лікуванні діабетичної ретинопатії (ДР) та діабетичного макулярного набряку (ДМН) за цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), визначення специфічних і чутливих біомаркерів є важливим для прогнозування та ранньої діагностики. **Мета дослідження:** встановити роль L-селектину у розвитку діабетичного макулярного набряку при діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2-го типу. **Матеріали та методи.** Дослідження включало 124 пацієнти (124 ока) із ЦД 2-го типу, у яких за Міжнародною клінічною шкалою тяжкості ДР Американської академії офтальмології (2002 рік) виявлена легка (29 очей, 1-ша група), помірна або тяжка (35 очей, 2-га група) непроліферативна ДР та проліферативна ДР (31 око, 3-тя група); контрольну групу становили 29 пацієнтів без ЦД. Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, а також спектрально-домenna оптична когерентна томографія (ОКТ) з визначенням наявності та класифікації ДМН за ОКТ-критеріями: збільшення товщини сітківки за нормативною базою даних, наявність інтраретинальної рідини, а також додаткові параметри: центральна товщина сітківки (ЦТС, мкм) та макулярний об'єм (МО). Уміст L-селектину у крові визначали імуноферментним методом (Invitrogen ThermoFisher Scientific, США). Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). **Результати.** Уміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів з ДР та ЦД2 був вірогідно збільшений у всіх групах (у 1-й групі у 2,0 рази, у 2-й — у 2,3 рази і у 3-й — у 3,2 рази порівняно з контролем; $p < 0,05$) та корелював з показниками, що відображали тяжкість порушення вуглеводного обміну (вмістом глюкози та глікованого гемоглобіну), та товщиною сітківки. При розподілі за наявністю ДМН уміст L-селектину був вищим тільки при помірній НПДР і не відрізнявся при інших стадіях ДР. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту L-селектину з розвитком ДМН було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину ($VSH = 1,09$; 95% ВІ 1,05–1,14 на кожен одиницю зростання, нг/мл). **Висновки.** Результати дослідження підтвердили сучасну концепцію щодо значення L-селектину як одного з ключових біомаркерів запалення, що відіграють роль у розвитку ДР і ДМН при ЦД2.

Ключові слова: діабетичний макулярний набряк; діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; L-селектин, прогноз

Вступ

Діабетична ретинопатія (ДР) та діабетичний макулярний набряк (ДМН) є частими очними ускладненнями цукрового діабету (ЦД) та основною причиною слобозорості та сліпоти у дорослих працездатного віку [1].

Міжнародна діабетична федерація (IDF) оцінила світову популяцію хворих на ЦД у 463 мільйони у 2019 році та прогнозувала збільшення кількості хворих до 700 мільйонів у 2045 році. Серед осіб із ЦД глобаль-

на поширеність ДР становила 22,27 % (95% ВІ 19,73–25,03 %), а ДМН — 4,07 % (95% ВІ 3,42–4,82 %). У 2020 році кількість таких пацієнтів у всьому світі становила 103,12 мільйона для ДР і 18,83 мільйона для ДМН. До 2045 року прогнозується, що цифри зростуть до 160,50 і 28,61 мільйона відповідно [1]. Необхідно зазначити, що більшість пацієнтів з ДР не мають жодних симптомів, доки не розвинеться діабетична макулопатія (ДМП) з можливим розвитком ДМН або проліферативна ДР.

Гіперглікемія та метаболічні порушення призводять до інтенсифікації окиснювального стресу, запалення та розвитку нейродегенерації вже на початкових стадіях ЦД і навіть ще при предіабеті, коли ДР спостерігається вже у 0,3–14,1 % пацієнтів [2, 3]. Розвиток ДР позитивно корелює з тривалістю діабету, ступенем гіперглікемії та артеріальною гіпертензією, тоді як високий рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) пов'язаний із її прогресуванням [4]. При ЦД 2-го типу (ЦД2) тісно пов'язана з ризиком ДР добова варіабельність глікемії [5].

Незважаючи на прогрес у дослідженнях патогенезу та лікуванні ДР та ДМН, визначення більш специфічних і чутливих біомаркерів є важливим для прогнозування та полегшення раннього виявлення таких ускладнень ЦД2 [6]. Системні біомаркери, що пов'язані з патологічним процесом і ризиком ДР, включають маркери запалення, такі як С-реактивний білок, гомоцистеїн та кінцеві продукти посиленого глікування (AGE) [7–9].

Збільшення ангіогенних факторів, як-от тромбоцитарний фактор росту (PDGF), фактор некрозу пухлини α (TNF α) і гормон ендотелію — ендотелін-1 (ET1), впливає на розвиток ДР, ДМП та пов'язане з ускладненнями їх хірургічного лікування [10].

Відомо, що важливим фактором судинної регуляції за умов ЦД2 є система молекул міжклітинної адгезії, у тому числі сімейство селектинів — L-, E- та P-селектини [11]. Під дією P- та E-селектинів здійснюється часткова затримка лейкоцитів з неповною зупинкою на поверхні ендотелію, так званий ролінг. Розчинний L-селектин (sCD62L або sLECAM-L) являє собою глікопротеїн, що експресується на лімфоцитах, нейтрофілах, моноцитах та інших мієлоїдних клітинах і опосередковує ефект їх ролінгу уздовж судинної стінки [12]. Також L-селектин сприяє трансендотеліальній міграції нейтрофілів, що відбувається через TNF-активовані ендотеліальні моношари [12].

Дослідження у хворих на ЦД2 показали зниження рівня L-селектину в сироватці крові, що супроводжувалося й зниженням поверхневої експресії L-селектину лейкоцитами [13]. Водночас проведені експериментальні дослідження показали збільшення вмісту L-селектину у спинному мозку щурів з діабетом, що супроводжувалося збільшенням міграції нейтрофілів та сприяло розвитку діабетичної нейропатії [14]. Також у дітей з ЦД 1-го типу відсоток T-лімфоцитів, що експресують L-селектин, був підвищеним, особливо за наявності судинних ускладнень [15].

Отже, можна вважати остаточно невизначеною роль L-селектину у розвитку ДР різних стадій та ДМН при ЦД2.

Мета дослідження: встановити роль L-селектину у розвитку діабетичного макулярного набряку при діабетичній ретинопатії і цукровому діабеті 2-го типу.

Матеріали та методи

У дослідження залучено 124 пацієнти (124 ока), серед яких 95 (95 очей) мали ЦД2 та ДР різних стадій, а 29 (29 очей) ЦД не мали (контроль). Вік пацієнтів становив від 43 до 85 років, у середньому $66,80 \pm 0,75$ року. Жінок у контрольній групі було 16 (55,2 %), чоловіків — 13

(44,8 %), а серед пацієнтів з ЦД2 та ДР жінок було 65 (68,4 %), чоловіків — 30 (31,6 %). При порівнянні за точним критерієм Фішера статистично значущої різниці у розподілі пацієнтів за статтю виявлено не було ($p = 0,164$).

Дослідження було проспективним, когортним, випадок — контроль.

Усі дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009.

Усі обстежені свідомо надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, рефрактометрію, тонометрію, статичну периметрію, гоніоскопію, біомікроскопію, офтальмоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферичної лінзи Volk Super/Field (NC, USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана відповідно до протоколу ETDRS. Також усім пацієнтам виконували спектрально-нодоменну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі 3D OCT-1000 (Topcon, Japan) (протокол Macula 3D, RetinaRaster). За даними ОКТ визначали наявність ДМН за 2 критеріями: перший оснований на збільшенні товщини макулярної ділянки сітківки по полях решітки ETDRS, другий — на наявності інтратретинальної рідини на ОКТ b-scan. ДМН встановлювали при потовщенні сітківки більше за значення нормативної бази даних програмного забезпечення приладу ОКТ, враховуючи стать та вік пацієнта, за полями ETDRS спектрально-нодоменної ОКТ. Визначення наявності набряку та його класифікацію за критерієм інтратретинальної рідини проводили на зрізах ОКТ у відповідних полях решітки ETDRS. Окремо аналізували такі параметри: центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) і макулярний об'єм (МО).

Стадію ДР визначали за Міжнародною клінічною шкалою тяжкості ДР Американської академії офтальмології (2002 рік) [16]. Ступінь тяжкості ДМН визначали за Міжнародною шкалою тяжкості діабетичного макулярного набряку Американської академії офтальмології (2003 рік).

За результатами обстеження та відповідно до Міжнародної клінічної шкали тяжкості ДР пацієнтів розподілили на 3 групи: 1-ша ($n = 29$) — з легкою непроліферативною ДР (НПДР), 2-га ($n = 35$) — з помірною та тяжкою НПДР і 3-тя ($n = 31$) — з проліферативною ДР (ПДР).

Порушення вуглеводного обміну визначали за рівнем глікемії та вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Уміст L-селектину у крові визначали імуноферментним методом із застосуванням реактивів Human sE-selectin INSTANT ELISA™ Kit виробництва Invitrogen ThermoFisher Scientific (США).

Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba) [17].

Таблиця 1. Уміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів з ДР за групами і у групі контролю (нг/мл)

Група	Вміст L-селектину, нг/мл	p*
Контроль	12,5 ± 3,5	< 0,001
ДР	31,2 ± 8,6	
1-ша	24,7 ± 6,4 ^{2,3}	< 0,001
2-га	29,3 ± 5,4 ^{1,3}	
3-тя	39,5 ± 6,5 ^{1,2}	

Примітки: ДР — усі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу дані наведені у вигляді $M \pm SD$; * — для порівняння використано ANOVA; для постеріорних порівнянь — критерій Шеффе: ¹ — відмінність від групи 1 статистично значима, $p < 0,05$; ² — відмінність від групи 2 статистично значима, $p < 0,05$; ³ — відмінність від групи 3 статистично значима, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Показники рангової кореляції Спірмена вмісту L-селектину з клінічними показниками

Вік	Тривалість діабету	Глюкоземія	Вміст HbA1c	МГЗК	ЦТС
1-ша група					
–	–	–	0,816	–	0,373
2-га група					
–	–	0,526	0,806	–	0,467
3-тя група					
–	–	–	–	–	–

Примітка: указано тільки значення, що статистично відмінні від 0 при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

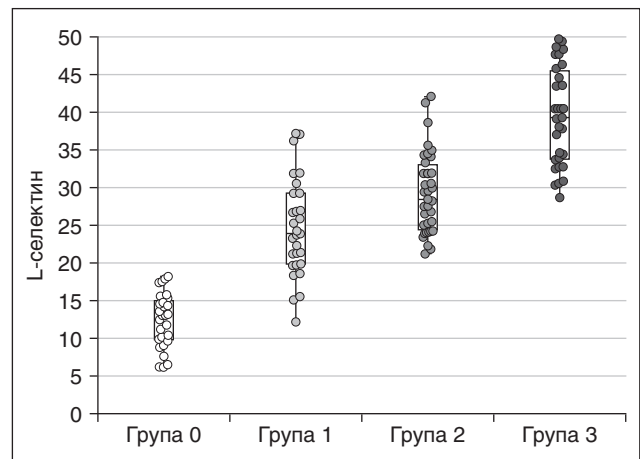
У результаті проведеного дослідження було встановлено, що пацієнти з ДР та ЦД2 ($n = 95$) мали гіперглікемію (рівень глюкози венозної плазми натще становив $8,51 \pm 0,82$ ммоль/л), а також збільшений вміст у крові глікованого гемоглобіну ($7,36 \pm 0,15$ %), гіршу гостроту зору ($0,60 \pm 0,03$) та більшу ЦТС ($318 \pm 11,2$ мкм) за даними ОКТ порівняно з контролем ($p < 0,001$ за всіма показниками). Це підтверджувало наявність тривалих порушень вуглеводного обміну, збільшення неферментного глікування білків та специфічного діабетогенного пошкодження сітківки.

Частота ДМН у пацієнтів з ДР та ЦД2 становила в середньому 62,1 %, що за групами розподілялося таким чином: у 1-й — 48,3 %, у 2-й — 77,1 % і у 3-й — 58,1 %;

Таблиця 3. Уміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів за групами при розподілі за наявністю діабетичного макулярного набряку (нг/мл)

Група	Вміст L-селектину, нг/мл		p*
	ДМН–	ДМН+	
ДР	30,5 ± 10,0	31,7 ± 7,6	0,248
1-ша	21,9 ± 5,7	31,2 ± 3,8	0,006
2-га	31,1 ± 5,8	38,6 ± 10,9	0,146
3-тя	39,9 ± 6,7	44,4 ± 6,6	0,392

Примітки: ДМН– — макулярного набряку не було, ДМН+ — макулярний набряк наявний; ДР — усі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу дані наведені у вигляді $M \pm SD$; * — для порівняння використано критерій Стьюдента.

**Рисунок 1. Розподіл значень умісту у сироватці крові L-селектину (нг/мл) за групами пацієнтів. Наведено медіанне значення, прямокутниками позначено дані, що попадають у міжквартильний інтервал, вуса обмежують мінімальне та максимальне значення; відмінність між кожною парою груп статистично значуща ($p < 0,05$ за критерієм Шеффе)**

вірогідної різниці між частотою ДМН у групах пацієнтів виявлено не було ($p > 0,2$).

Проведене дослідження вмісту L-селектину у сироватці крові показало його вірогідне збільшення як у загальній групі пацієнтів, так і при стратифікації їх за стадіями ДР, що відображає табл. 1.

Загалом уміст L-селектину у пацієнтів з ДР та ЦД2 було збільшено у 2,5 рази порівняно з контролем ($p < 0,001$). При аналізі за групами було встановлено (рис. 1), що вміст L-селектину поступово збільшувався та перевищував контроль у 1-й групі у 2,0 раза, у 2-й — у 2,3 раза і у 3-й — у 3,2 раза ($p < 0,05$ при порівнянні груп між собою).

Кореляційний аналіз, що був проведений у групах пацієнтів, показав наявність позитивних зв'язків вмісту L-селектину з показниками вуглеводного обміну (глюкоземією та вмістом глікованого гемоглобіну) та ЦТС у 1-й та 2-й групах, що відображено у табл. 2. Ці результати підтверджували зв'язок збільшення вмісту у крові L-селектину з основними показниками, що відображали тяжкість ДР та ЦД2.

Як було встановлено, розвиток ДМН спостерігався у 62,1 %, що вірогідно не відрізнялося по групах і, відповідно, не залежало від стадії ДР. Уміст L-селектину при розподілі пацієнтів з ДР та ЦД2 за наявністю ДМН не відрізнявся (табл. 3).

Натомість при стратифікації за групами така відмінність була встановлена для 1-ї групи пацієнтів, у яких за наявності ДМН вміст L-селектину був вищим, ніж без такого (у 1,4 раза; $p = 0,06$). В інших групах ця тенденція також мала місце (рис. 2), але розбіжності статистичної значущості не набули ($p > 0,1$). Отже, можна було припустити, що збільшення вмісту L-селектину могло мати значення для розвитку ДМН тільки на початкових стадіях розвитку ДР.

Отримані результати стали підставою для проведення математичного аналізу зв'язку вмісту у крові L-селектину з ДМН, для чого було використано метод побудови однофакторної моделі логістичної регресії [17].

Усього в цьому дослідженні у 59 пацієнтів спостерігався ДМН (результуюча змінна $Y = 1$), у 36 пацієнтів ДМН не було (результуюча змінна $Y = 0$). Як для фактора ризику аналіз проводився для вмісту L-селектину у крові. Побудова однофакторної моделі регресії (табл. 4) виявила зростання ($p < 0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину (ВШ = 1,09; 95% ВІ 1,05–1,14) на кожен одиницю зростання показника (нг/мл).

На рис. 3 наведено криву операційних характеристик тесту прогнозування ризику ДМН за показником L-селектину.

Площа під кривою операційних характеристик цього тесту $AUC = 0,74$ (95% ВІ 0,73–0,84). При виборі оптимального порогу чутливість тесту становить 96,6 % (95% ВІ 89,2–98,2 %), специфічність — 58,5 % (95% ВІ 48,2–68,9 %). Низька специфічність моделі не дозволяла рекомендувати її для клінічного застосування, але на доказовому рівні підтверджувала значущість приросту вмісту у крові L-селектину для виникнення ДМН. Також було встановлено, що межовим значенням вмісту у сироватці крові L-селектину для прогнозування ДМН було 21,4 нг/мл.

Таким чином, вміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів з ДР та ЦД2 був вірогідно збільшеним у всіх групах, з максимумом при ПДР, та добре корелював з показниками, що відображали тяжкість ЦД2 та ДР. Вміст L-селектину при розподілі за наявністю ДМН був вищим тільки при помірній НПДР і не відрізнявся при інших стадіях ДР. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту L-селектину з розвитком ДМН була підтверджена у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину (ВШ = 1,09; 95% ВІ 1,05–1,14 на кожен одиницю зростання, нг/мл).

Відомо, що поліморфноядерні нейтрофіли відіграють важливу роль у патогенезі діабетичних судинних ускладнень, що пов'язано з десквамацією L-селектину [18]. За даними K. Karadayi et al. (2003), вміст L-селектину у сироватці крові у пацієнтів з ДР та ЦД2 був значно більшим, ніж у контрольній групі ($36,5 \pm 18,1$ нг/мл проти $11,4 \pm 7,5$ нг/мл; $p < 0,001$) [18]. Також була значна різниця між пацієнтами з ЦД2 з ДР та без такої ($36,5 \pm 18,1$ нг/мл проти $24,2 \pm 13,5$ нг/мл; $p < 0,05$). Отримані результати повністю узгоджуються з нашими даними та підтверджують значення L-селектину при ДР. Крім того, рівень L-селектину значно корелював з $HbA1c$ ($r = 0,93$; $p < 0,001$) і з тривалістю діабету ($r = 0,44$; $p < 0,001$). У нашому дослідженні також була

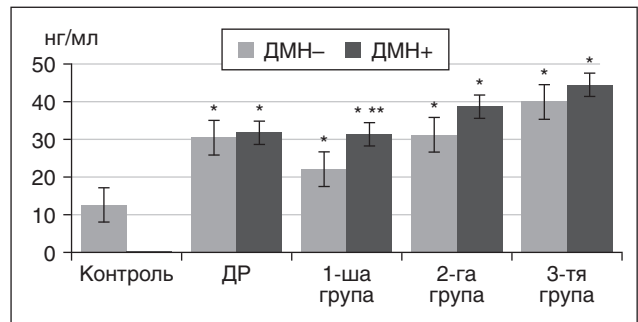


Рисунок 2. Уміст L-селектину у сироватці крові (нг/мл) за групами пацієнтів за наявності ДМН

Примітки: ДМН– — діабетичного макулярного набряку не було, ДМН+ — діабетичний макулярний набряк наявний; ДР — усі пацієнти з діабетичною ретинопатією; * — $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою; ** — $p < 0,05$ при порівнянні ДМН– і ДМН+ у групі

Таблиця 4. Коефіцієнти однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику виникнення ДМН за вмістом у крові L-селектину

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
L-селектин	$0,089 \pm 0,020$	$< 0,001$	1,09 (1,05–1,14)

встановлена сильна кореляція з рівнем $HbA1c$, але не з тривалістю діабету (табл. 2).

Крім нейтрофілів, доведена і роль лімфоцитів у розвитку ДР: показана активація лімфоцитів та збільшення їх адгезії до ендотелію, підвищення рівня мРНК L-селектину у лімфоцитах та вмісту циркулюючого L-селектину [19].

Отримані результати підтверджують сучасну концепцію, що рівні L-селектину та інших біомаркерів запалення підвищуються при поганому глікемічному контролі, що може вплинути на активність ендотеліальних клітин і спричинити мікросудинні ускладнення [20].

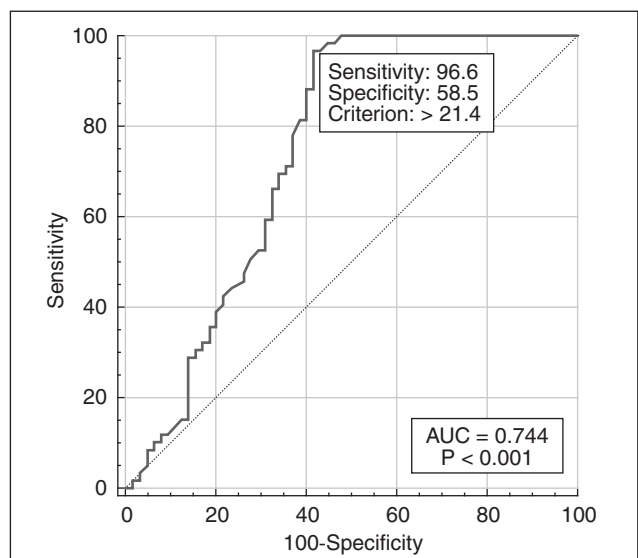


Рисунок 3. ROC-крива прогнозування ризику ДМН за показником L-селектину

Висновки

1. Встановлено, що вміст L-селектину у сироватці крові пацієнтів з ДР та ЦД2 був вірогідно збільшеним у всіх групах порівняно з контролем: у 1-й групі у 2,0 раза, у 2-й — у 2,3 раза і у 3-й — у 3,2 раза ($p < 0,05$ при порівнянні груп між собою та з контролем).

2. Уміст L-селектину корелював з показниками, що відображали тяжкість порушення вуглеводного обміну (умістом глюкози та глікованого гемоглобіну), та показниками, які підтверджували наявність ДМН.

3. Уміст L-селектину при розподілі за наявністю ДМН був вищим тільки при помірній НПДР і не відрізнявся при інших стадіях ДР.

4. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту L-селектину з розвитком ДМН була підтверджена у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту L-селектину (ВШ = 1,09; 95% ВІ 1,05–1,14 на кожен одиницю зростання, нг/мл).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Teo Z.L., Tham Y.C., Yu M., Chee M.L., Rim T.H., Cheung N., et al. *Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis.* *Ophthalmology.* 2021 Nov. 128(11). 1580–1591. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>.
2. Wong T.Y., Cheung C.M., Larsen M., Sharma S., Simó R. *Diabetic retinopathy.* *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016 Mar 17. 2. 16012. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2016.12>.
3. Kirthi V., Nderitu P., Alam U., Evans J.R., Nevitt S., Malik R.A., et al. *The prevalence of retinopathy in prediabetes: A systematic review.* *Surv. Ophthalmol.* 2022 Sep–Oct. 67(5). 1332–1345. <http://doi.org/10.1016/j.survophthal.2022.04.002>.
4. Hainsworth D.P., Bebu I., Aiello L.P., Sivitz W., Gubitosi-Klug R., Malone J., et al. *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study.* *Diabetes Care.* 2019 May. 42(5). 875–882. <http://doi.org/10.2337/dc18-2308>.
5. Lu J., Ma X., Zhang L., Mo Y., Ying L., Lu W., et al. *Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring and the risk of diabetic retinopathy in latent autoimmune diabetes of the adult and type 2 diabetes.* *J. Diabetes Investig.* 2019 May. 10(3). 753–759. <http://doi.org/10.1111/jdi.12957>.
6. Lin K.Y., Hsieh W.H., Lin Y.B., Wen C.Y., Chang T.J. *Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy.* *J. Diabetes Investig.* 2021 Aug. 12(8). 1322–1325. <http://doi.org/10.1111/jdi.13480>.
7. Song J., Chen S., Liu X., Duan H., Kong J., Li Z. *Relationship between C-Reactive Protein Level and Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *PLoS One.* 2015 Dec 4. 10(12). e0144406. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0144406>.
8. Tawfik A., Mohamed R., Elsherbiny N.M., DeAngelis M.M., Bartoli M., Al-Shabrawey M. *Homocysteine: A Potential Biomarker*

for Diabetic Retinopathy. *J. Clin. Med.* 2019 Jan 19. 8(1). 121. <http://doi.org/10.3390/jcm8010121>.

9. Xu J., Chen L.J., Yu J., Wang H.J., Zhang F., Liu Q., Wu J. *Involvement of Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy.* *Cell Physiol. Biochem.* 2018. 48(2). 705–717. <http://doi.org/10.1159/000491897>.

10. Mogilevskyy S.Yu., Panchenko Iu.O., Ziablitsev S.V. *New risk factors for post-surgical recurrent diabetic maculopathy in type 2 diabetes mellitus.* *J. Ophthalmol. (Ukraine).* 2019. 5. 9–17. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh20195917>.

11. Nomura S., Omoto S., Yokoi T., Fujita S., Ozasa R., Eguchi N., Shouzu A. *Effects of miglitol in platelet-derived microparticle, adiponectin, and selectin level in patients with type 2 diabetes mellitus.* *Int. J. Gen. Med.* 2011. 4. 539–45. <http://doi.org/10.2147/IJGM.S22115>.

12. Rahman I., Collado Sánchez A., Davies J., Rzeniewicz K., Abukscem S., Joachim J., et al. *L-selectin regulates human neutrophil transendothelial migration.* *J. Cell Sci.* 2021 Feb 8. 134(3). jcs250340. <http://doi.org/10.1242/jcs.250340>. Erratum in: *J. Cell Sci.* 2022 Oct 15. 135(20). PMID: 33408247; PMCID: PMC7888707.

13. Mastej K., Adamiec R. *Stężenie sL-selektyny w surowicy krwi oraz ekspresja L-selektyny na powierzchni leukocytów chorych z cukrzycą typu 2 [Serum level of sL-selectin and leukocyte surface expression of L-selectin in patients with type 2 diabetes].* *Przegl Lek.* 2011. 68(3). 140–5. Polish. PMID: 21812228.

14. Newton V.L., Guck J.D., Cotter M.A., Cameron N.E., Gardiner N.J. *Neutrophils Infiltrate the Spinal Cord Parenchyma of Rats with Experimental Diabetic Neuropathy.* *J. Diabetes Res.* 2017. 2017. 4729284. <http://doi.org/10.1155/2017/4729284>.

15. Pawłowski P., Urban M., Peczyńska J. *Czy ekspresja L-selektyny może być wczesnym markerem nadciśnienia tętniczego i mikroangiopatii w przebiegu cukrzycy typu 1 u młodocianych pacjentów? [Could the expression of L-selectin be an early marker of arterial hypertension and microangiopathy in the course of type 1 diabetes mellitus in juvenile patients?].* *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2005. 11(3). 147–52. Polish. PMID: 16232368.

16. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs — an extension of the modified Airlie house classification: ETDRS report № 10.* *Ophthalmology.* 2020 Apr. 127(4S). 99–119. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.01.030>.

17. Гур'янов В.Г., Лях Ю.Є., Парій В.Д., Короткий О.В., Чалий О.В., Чалий К.О., Цехмістер Я.В. *Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакемі EZR (R-statistics).* Київ: Вістка, 2018. 208 с.

18. Karadayi K., Top C., Gülecek O. *The relationship between soluble L-selectin and the development of diabetic retinopathy.* *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2003 Jun. 11(2). 123–9. <http://doi.org/10.1076/ocii.11.2.123.15920>.

19. MacKinnon J.R., Knott R.M., Forrester J.V. *Altered L-selectin expression in lymphocytes and increased adhesion to endothelium in patients with diabetic retinopathy.* *Br. J. Ophthalmol.* 2004 Sep. 88(9). 1137–41. <http://doi.org/10.1136/bjo.2003.040329>.

20. Bartol-Puyal F.A., Isanta C., Verdes G., Ruiz-Moreno Ó., Calvo P., Pablo L. *Influence of inflammatory plasma biomarkers on choroidal thickness in type 2 diabetes mellitus.* *Eur. J. Ophthalmol.* 2023 Jan. 33(1). 468–482. <http://doi.org/10.1177/11206721221124691>.

Отримано/Received 28.02.2023

Рецензовано/Revised 08.03.2023

Прийнято до друку/Accepted 12.03.2023 ■

S.O. Rykov, D.I. Chuhaiev
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Diabetic macular edema in diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus and content of L-selectin in the blood

Abstract. Background. Despite progress in understanding the pathogenesis and treatment of diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) in type 2 diabetes mellitus (T2DM), the identification of specific and sensitive biomarkers is important for prognosis and early diagnosis. The purpose of the study is to clarify the role of L-selectin in the development of diabetic macular edema in diabetic retinopathy and type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** The study included 124 patients (124 eyes) with T2DM who had mild (29 eyes, group 1), moderate or severe (35 eyes, group 2) non-proliferative DR and proliferative DR (31 eyes, group 3) according to the International clinical scale of DR severity of the American Academy of Ophthalmology (2002); the control group consisted of 29 individuals without diabetes. All patients underwent standard ophthalmological examinations, as well as spectral domain optical coherence tomography (OCT) with the determination of the presence and classification of DME according to OCT criteria: an increase in retinal thickness according to the normative database, the presence of intraretinal fluid, and additional parameters: central retinal thickness (μm) and macular volume. The content of L-selectin in the blood was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (Invitrogen Thermo Fisher

Scientific, USA). MedStat and MedCalc v.15.1 software packages (MedCalc Software byba) were used for statistical research. **Results.** The content of L-selectin in the blood serum of patients with DR and T2DM was significantly increased in all groups (in group 1 by 2.0 times, in the second one by 2.3 times and in the third one by 3.2 times compared to the controls; $p < 0.05$) and correlated with indicators reflecting the severity of carbohydrate metabolism disorder (glucose and glycated hemoglobin content) and retinal thickness. When dividing by the presence of DME, the content of L-selectin was higher only in moderate non-proliferative DR and did not differ in other stages of DR. The presence of a pathogenetic relationship between an increase in the content of L-selectin and the development of DME was confirmed in regression analysis: an increase in the risk of DME with an increase in the content of L-selectin was found (odds ratio = 1.09; 95% confidence interval 1.05–1.14 for each unit of growth, ng/ml). **Conclusions.** The results of the study confirmed the modern concept of the importance of L-selectin as one of the key biomarkers of inflammation that play a role in the development of DR and DME in T2DM.

Keywords: diabetic macular edema; diabetic retinopathy; type 2 diabetes; L-selectin; prognosis