

ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА ПРОГНОСТИЧНІ МОДЕЛІ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ТА МОЖЛИВОСТІ ПРЕЦИЗІЙНОЇ МЕДИЦИНИ (аналітичний огляд літератури)

Сердюк А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, Дніпро, Україна

Актуальність. Одним із пріоритетних напрямів розвитку сучасної медицини є прогностика, метою якої є підвищення точності та достовірності прогнозів результатів, пов'язаних із захворюваннями. При цукровому діабеті (ЦД) задачею прецизійної медицини є адаптація методів діагностики та лікування до підгруп населення зі схожими характеристиками для досягнення максимальної ефективності. Нині більшість методів прогнозування надто вузько орієнтовані на рівень глюкози крові, що робить перспективним широке впровадження підходів прецизійної медицини.

Ціль: визначити фактори ризику, існуючі прогностичні моделі та можливості прецизійної медицини для підвищення ефективності діагностики та лікування діабетичної ретинопатії (ДР).

Матеріали та методи. Пошук джерел української та іноземної літератури для аналітичного огляду було проведено за ключовими словами за допомогою відкритої медичної наукової бази PubMed (США). На першому етапі було відібрано 470 джерел, з яких для даної статті було відібрано 46.

Результати. Встановлено, що прогресія ДР на початкових стадіях є послідовним, значущим і незалежним предиктором проліферативної ДР. Стан сітківки відображає вплив системного середовища і, у свою чергу, має прогностичне значення для серцево-судинних, ниркових і інших ускладнень. Більшість нових біомаркерів ще потрібно випробувати у клінічній практиці, що потребує додаткових досліджень для прогнозування ДР та клінічних результатів її лікування. Більшість моделей як предиктори включають вік, стать, етнічну приналежність, а також змінні, що пов'язані зі способом життя: тютюнопаління, історія хвороби, глікований гемоглобін та тривалість ЦД. Збільшення віку пацієнтів, тривалість ЦД та супутня артеріальна гіпертензія є незалежними предикторами мікросудинних ускладнень. Нами зібрана база даних, що включає 359 пацієнтів (359 очей) з ЦД 2 типу з ДР різної тяжкості, результатами клінічного, офтальмологічного та лабораторного обстеження. Проводиться розробка моделей прогнозу прогресії та ефективності індивідуалізованого лікування.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична ретинопатія, фактори ризику, прогностичні моделі, прецизійна медицина.

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД), як і його ускладнення, є глобальною пандемією, рівень захворюваності на діабет зростає в усьому світі. За даними Міжнародної діабетичної федерації, в 2021 поширеність ЦД у всьому світі становила 10,5% серед дорослих у віці від 20 до 79 років, ще 374 мільйони схильні до ризику розвитку діабету, при цьому принаймні половина діабетиків не обізнані про своє захворювання [1].

До 2045 року глобальна поширеність ЦД становитиме 783 млн. осіб, діабет стане 7-ю причиною смертності у світі. При цьому майже половина пацієнтів, які вмирають від ускладнень ЦД, молодше 60 років. Офіційна поширеність ЦД в Україні у 2019 році склала 8,4%,

продемонструвавши зростання приблизно на 25% з 2007 до 2019 року [2].

ЦД є однією з основних причин незадовільного стану здоров'я та високих витрат на лікування в Україні у зв'язку з тим, що лише близько 25% пацієнтів мають стійку компенсацію ЦД, при цьому діагностовано лише близько двох третин передбачуваних випадків, що потребує вдосконалення скринінгових заходів [3].

Найбільш частим ускладненням ЦД є діабетична ретинопатія (ДР) – патологія, що загрожує втратою зору [4]. Вважається, що ДР розвивається у двох третин пацієнтів із ЦД 2 типу та 90% пацієнтів із ЦД 1 типу [5]. Захворюваність на ДР зростає у всьому світі і стає глобальною проблемою суспільної охорони

здоров'я [5]. У всьому світі загальна поширеність будь-якої ДР становить близько 34,6%, з них 6,96% для проліферативної ДР (ПДР), 6,81% для діабетичного макулярного набряку (ДМН) та 10,2% для ДР, що загрожує зору, при цьому найвищий рівень захворюваності був зареєстрований в Африці (35,90%), Північній Америці та Карибському басейні (33,30%), а найнижчий – у Південній та Центральній Америці (13,37%) [6]. ДР є основною причиною порушень зору аж до сліпоти у працездатному віці [5, 6]. У більшості хворих на діабет ДР прогресує після 20 років захворювання, при цьому 70% хворих на ЦД не знають про свій статус ДР, а близько половини пацієнтів з нелікованою ПДР засліпнуть протягом 5 років, що лягає важким економічним тягарем на сім'ї, системи охорони здоров'я та суспільство [5].

Наявність ДР взаємопов'язана з підвищеним ризиком системних судинних ускладнень, таких як інсульт, ішемічна хвороба серця та серцева недостатність, нефропатія [1, 2].

Спрямовані на запобігання ДР прогностичні заходи дозволяють планувати обсяги скринінгу, індивідуальні підходи до методів лікування, а також розробляти стратегії охорони здоров'я, що, безсумнівно, є економічно ефективним [6]. Для прогнозування діабетичних ускладнень розроблено чимало прогностичних моделей, проте концепція точного прогнозу (прецизійне моделювання) як компонента точної медицини, все ще перебуває у зародковому стані та потребує подальших епідеміологічних та клінічних досліджень [7, 8].

Одним із пріоритетних напрямів розвитку сучасної медицини є прогностика, метою якої є підвищення точності та достовірності прогнозів результатів, пов'язаних із захворюваннями. При ЦД прецизійна медицина наголошує на адаптації методів діагностики та лікування до підгруп населення зі схожими характеристиками, мінімізуючи при цьому помилки та ризики при максимальній ефективності [9]. Нині більшість методів прогнозування недостатньо інформативні, надмірно складні і надто вузько орієнтовані на рівень глюкози крові, що робить перспективним широке впроваджен-

ня підходів прецизійної медицини в клінічну практику [10].

Ціль: визначити фактори ризику, існуючі прогностичні моделі та можливості прецизійної медицини для підвищення ефективності діагностики та лікування діабетичної ретинопатії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук джерел української та іноземної літератури для аналітичного огляду було проведено за ключовими словами: цукровий діабет, діабетична ретинопатія, фактори ризику, прогностичні моделі, прецизійна медицина за допомогою відкритої медичної наукової бази PubMed Національного центру біотехнологічної інформації (NCBI) при Національній медичній бібліотеці США (NLM). На першому етапі було відібрано 470 джерел, з яких для даної статті було відібрано 46.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Прогностичні моделі ґрунтуються на аналізі лонгітюдних даних, виділяючи фактори ризику та пов'язуючи їх з ускладненням [7]. Іншими словами існуючі прогностичні моделі можуть використовуватися для оцінки індивідуального ризику відповідних ускладнень на основі індивідуальних профілів ризику, такі моделі надають інформацію про потенційні підгрупи пацієнтів та їх потреби в лікуванні [7]. При цьому відсутність стандартизованих підходів до трактування результатів та недоступність складних для вимірювання діагностичних компонентів в практичних дослідженнях є проблемними пунктами щодо порівняння різних моделей і оцінювання їх ефективності [7]. До того ж, етіопатологічна взаємозалежність вторинних діабетасоційованих захворювань ускладнює прогноз діабетичних ускладнень [11].

Важливим є також склад статистичної вибірки, що використовується для розробки моделі, оскільки вихідні ризики та оціночні критерії, включені в прогностичні моделі, за-

сновані на середньому значенні та залежать від похідної когорти, що потенційно суперечить концепції прецизійного запобігання, оскільки не відображає ризик у меншинах чи підгрупах різнорідних вибірок [7]. Більш висока однорідність індивідуальних характеристик у вибірці пов'язана з нижчою дискримінаційною здатністю і, таким чином, може ускладнити ідентифікацію факторів, що точно передбачають події в підгрупах пацієнтів [12].

Відповідно, однією з найскладніших завдань є розробка і валідація різних моделей прогнозування для конкретних підгруп, зважаючи на те, що для цього необхідні достатні розміри статистичної групової вибірки, повторні вимірювання або змінні, що залежать від часу та відображають прогресування і стадійність супутньої патології [7].

Прецизійна прогностика включає такі аспекти: прогностичні моделі макро- і мікросудинних ускладнень та загальної смертності з використанням звичайних клінічних даних; потенційну корисність неklasичних маркерів ризику; використання прецизійної прогностики в клінічній практиці [7]. Більшість моделей як предиктори включають такі демографічні характеристики, як вік, стать (як коваріанти або шляхом оцінки моделей, специфічних для статі), етнічну приналежність, а також змінні, що пов'язані зі способом життя: тютюнопаління, історія хвороби, глікований гемоглобін (HbA1c) або тривалість ЦД [7, 9]. Встановлено, що збільшення віку пацієнтів, тривалість ЦД та супутня артеріальна гіпертензія є незалежними предикторами мікросудинних ускладнень при ЦД 2 типу [13].

Епідеміологічні дослідження виявили високу кореляцію між судинними ускладненнями ЦД [14]. Показано, що у людей із ЦД 2 типу окремі мікросудинні ускладнення вказують на серцево-судинний ризик краще, ніж класичні фактори ризику, такі як артеріальний тиск, HbA1c та холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [15]. Виявлено, що ДР тісно взаємопов'язана з ризиком розвитку діабетичної хвороби нирок (ДХН) та є сильним предиктором інсульту та серцево-судинних захворювань (ССЗ) [14].

Результати багатьох досліджень показали, що ДР відповідальна за посилення та передбачає подвоєння смертності від ССЗ при ЦД [16]. У пацієнтів з ЦД 2 типу та ПДР спостерігається більш важка кальцифікація коронарних артерій та більш висока ймовірність розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у порівнянні з пацієнтами без ДР, у зв'язку з чим було зроблено висновок про те, що у безсимптомних пацієнтів із ЦД 2 типу наявність ПДР може бути предиктором ІХС та що ДР є маркером ризику ССЗ [17]. У пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР частіше спостерігається атеросклероз сонних артерій, повідомляється також про значний зв'язок збільшення товщини комплексу інтима-медіа сонних артерій з ДР та захворюванням периферичних судин [18]. Супутня діабетична кардіоміопатія була діагностована у пацієнтів з ДР, що далеко зайшла; доведено, що хворі з ДМО і ПДР мають або матимуть хронічну або рецидивну серцеву недостатність [19]. Як маркер коронарного мікросудинного захворювання розглядалося також звуження артеріол сітківки [20].

Біологічні маркери ДР

Ризик виникнення ДР та її прогресування залежить від безлічі системних та очних факторів, таких як вік, артеріальна гіпертензія, чоловіча стать, тривалість ЦД, діабетична невропатія, ДХН, рівень глюкози в крові натще, вміст загального холестерину і тригліцеридів у сироватці. При цьому предиктором прогнозування може бути будь-який час після встановлення діагнозу ЦД та ДР, але до виникнення ПДР [21].

Вважається, що ризик розвитку ДР здебільшого пов'язаний з рівнем HbA1c та тривалістю ЦД, проте захворювання може виникнути навіть за достатнього рівня контролю глюкози, що підтверджує участь інших факторів ризику в патофізіології ДР [22]. Довгий час вважалося, що індуковане гіперглікемією пошкодження судин та запалення відіграють важливу роль у патогенезі мікроваскулопатії сітківки, проте достовірно доведено, що нейродегенерація сітківки незалежно сприяє розвитку ДР [23]. Існує також припущення, що фактори ризику ДР можуть бути несумісні при різних течіях

ЦД 2 типу, що потребує подальшого вивчення [24].

Окремі предиктори, що входять до статистичних моделей прогнозування макро- та мікросудинних ускладнень в осіб з ЦД об'єднуються у категорії, що включають: вік, стать, етнічну приналежність, статус куріння, вік при завершенні формальної освіти; індекс маси тіла (ІМТ), коло талії, співвідношення розмірів талії та стегон, рівень фізичної активності; систолічний АТ, діастолічний АТ, артеріальну гіпертензію, лікування артеріальної гіпертензії – які приймаються пацієнтом гіпотензивні препарати, статини, використання діуретиків та нітратів, інгібітори аеніотензин-перетворювального ферменту; рівні загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), відношення загального холестерину до ЛПВЩ, ЛПНЩ, холестерин не-ЛПНЩ, триацилгліцероли; HbA1c, рівень глюкози натще та його коливання; тривалість та тип ЦД; пероральні гіпоглікемічні засоби та/або використання інсуліну; наявність ССЗ, ІХС, застійної серцевої недостатності, інсульту, аортокоронарного шунтування, миготливої аритмії в анамнезі, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, пульсовий тиск, частоту серцевих скорочень; ниркову недостатність, інші захворювання нирок, мікро- або макроальбумінурію, сечову кислоту, креатинин сироватки, співвідношення альбумін/креатинин у сечі, альбумін, кліренс креатинину; ампутацію в анамнезі, виразку в анамнезі; невропатію, відсутність чутливості к монофіламенту, відсутність пульсу на стопах; ретинопатію, сліпоту в анамнезі; рівні лейкоцитів, гемоглобіну, гематокриту, С-реактивного протеїну, показник депривації, ревматоїдний артрит, хронічну інфекцію шкіри, сечову кислоту, антикоагулянти, фібриноген фактор VII, діету, мікоз стоп та/або оніхомікоз [7].

Нами була поставлена задача виявити найбільш інформативні критерії для визначення ризику розвитку та прогресії ДР. Для цього дані 359 пацієнтів з ЦД 2 типу та ДР були опрацьовані у електронній базі даних. Вік пацієнтів склав від 38 до 92 років, жінок було 173 (48,2%), чоловіків – 186 (51,8%). Стаж діабету складав від 3 до 35 років. Були проаналізовані наяв-

ність діабетичних ускладнень (полінейропатія, діабетична стопа, нефропатія, енцефалопатія, мікроангіопатія, гепатопатія), режим лікування; артеріальний тиск; вміст у крові глюкози, HbA1c, холестерину, ліпопротеїдів, тригліцеридів, показники коагулограми. Непроліферативну ДР мали 189 (52,6%) пацієнтів, препроліферативну – 96 (26,7%) і ПДР – 74 (20,7%). Макулопатію мали 112 (31,2%) пацієнтів, а ДМН – 71 (19,8%). Всім пацієнтам виконана оптична когерентна томографія з визначенням центральної товщини та об'єму сітківки. Пацієнтів лікували із застосуванням консервативної терапії, лазерної фотокоагуляції, ін'єкцій анти-VEGF антитіл та хірургічного втручання. Результати лікування оцінювали через 1 і 2 роки. На даний час виконуються математичні розрахунки з побудовою прогностичних одна- та багатфакторних, а також нейромережових моделей.

Прогностичні моделі ДР

Існує кілька прогностичних моделей для різних мікросудинних захворювань, що стосуються оцінки абсолютного ризику ДР [25]. Більшість моделей засновані на статистичних вибірках з Європи, США або Канади або їх комбінаціях, як предиктори більшість з них включають HbA1c і тривалість ЦД [26, 27].

Системи комп'ютерної діагностики, що розробляються в даний час, значно спростили процес регулярної перевірки зору у пацієнтів з ЦД, ставши потужними інструментами для класифікації зображень сітківки [28]. Так, модель DenseNet 121 досягла точності 97,3%, перевершивши аналогічні моделі, і продемонструвала можливості швидкої класифікації, що дозволяє застосовувати її в медицині в режимі реального часу [29].

Найбільш статистично інформативними та прогностично ефективними в когорті Diabetes Care System (DCS), що складається з більш ніж 10 000 осіб із ЦД 2 типу, виявилися моделі T. Aspelund et al. (2011) [30], F. Semeraro et al. (2011) [31], S. Tanaka et al. (2013) [32] та J. Hippisley-Cox et al. (2015) [33]. Ці моделі містять легковимірювані предиктори, що підвищує їхню придатність для клінічної практики, до того ж вони показали більш високу дис-

кримінаційну здатність з більш тяжкою стадією ДР, наприклад, статистика С (95% ДІ) для фотокоагулянтної або ПДР: Т. Aspelund et al. – 0,89 (0,88, 0,91), F. Semeraro et al. – 0,85 (0,84, 0,87) і S. Tanaka et al. 0,83 (0,81, 0,85) [34].

Як прогностичні маркери розглядають клінічні детермінанти і предиктори, що дозволяють розробляти ефективну програму скринінгу ДР, засновану на оцінці ризику [35]. Але всі сучасні скринінгові методи ДР недостатньо точні, відрізняються складністю процесів отримання високоякісних зображень, інвазивністю операцій та високою вартістю, що значною мірою впливає на частку раннього виявлення [36]. У зв'язку з цим відкриття нових біомаркерів ДР є життєво важливим завданням, оскільки їх високочутливе, своєчасне та специфічне виявлення важливе для точної діагностики та забезпечує краще розуміння етіопатогенетичних механізмів, що лежать в основі ДР [37].

Метаболічні біомаркери ДР

В даний час пошук біомаркерів зосереджено переважно на пізніх фазах захворювання, при тому, що запалення і нейрональна дисфункція передують судинним змінам сітківки. У зв'язку з цим розробка біомаркерів, особливо метаболічних, для визначення ранніх стадій ДР набуває особливої актуальності і стане ключовим завданням для майбутніх досліджень [38, 39]. Метаболічні біомаркери крові, що є основним ланцюгом для раннього виявлення ДР, включають білки, глікопротеїни, поліпептиди та амінокислоти, з яких білки є найбільш поширеними [38]. В останні роки найбільш вивченими вважаються такі потенційні біомаркери ДР [39]:

- маркери запалення: цитокіни сироватки, склоподібного тіла, водянистої вологи (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-17, МСР-1, ФНП- α , ІФН- γ); молекули адгезії у сироватці (ICAM-1, VCAM-1); маркери імунних клітин сироватки (мРНК F4/80, NF- κ B, MIP-1 α); білки у сироватці та водянистій волозі (довгий пентраксин 3; РТХ3); білки в склоподібному тілі (ретинол-зв'язуючий білок 3; RBP3);
- показники ангиогенезу: фактори росту у сироватці та склоподібному тілі (VEGF-A,

VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF, FGF23); ангиопоетин у сироватці (ANGPTL3);

- маркери, пов'язані із позаклітинними везикулами: білки плазми (TNFAIP8, PAHTEC, CCR5);
- фактори, пов'язані з атеросклерозом: ліпіди сироватки (тригліцериди, ЛПНЩ); індекси атерогенності сироватки і плазми;
- мультиоміксні біомаркери: метаболіти сироватки (12-гідроксіейкозатетраєнова кислота, 2-піперидон); білки слізної рідини (ліпофілін А, лакотрансферин, лізоцим С, ліпокалін 1, мамаглобін В); мікроРНК плазми, сироватки, склоподібного тіла, водянистої вологи (Mir-34a, Mir-145, Mir-92a, Mir-375).

Практичні аспекти використання деяких біомаркерів

Більшість досліджень виявили позитивну кореляцію між підвищеним рівнем HbA1c і частотою виникнення та прогресування ПДР, за винятком двох досліджень, у ході яких виявлено, що рівень HbA1c статистично значимо пов'язаний з прогресуванням ПДР в однофакторному, але не багатопараметричному регресійному аналізі [40, 41]. Довгострокове дослідження, проведене М. Nordwall та його колегами (2015), рекомендувало для запобігання розвитку ПДР підтримувати цільовий рівень HbA1c нижче 7,6%, оскільки в жодного з 451 учасників їх дослідження з рівнем нижче 7,6% не розвинулася ПДР протягом 22-річного періоду спостережень [42].

Тривалість ЦД є найчастіше оцінюваним прогностичним фактором ПДР, але такі дані суперечливі [14]. Так, зв'язок між більшою тривалістю ЦД 2 типу і підвищеним ризиком ПДР був виявлений тільки в дослідженнях, де вихідний рівень HbA1c не враховувався [43]. В іншій роботі стверджують, що тривалість ЦД 2 типу все ж таки є незалежним предиктором розвитку ПДР [44]. При тому, що тривалість ЦД вважається ключовим предиктором розвитку та прогресування ДР незалежно від глікемічного контролю, у низці досліджень встановлено, що у людей з непроліферативною ДР інтенсивний глікемічний контроль може не давати жодних переваг з точки зору прогнозу прогресії [8, 17, 24].

У ряді досліджень було виявлено, що систолічний тиск не є незалежним предиктором розвитку ПДР [44], зв'язок між підвищенням діастолічного тиску та частотою ПДР через 4 роки спостереження був незначним, а через 10 років – вищі його рівні були пов'язані з підвищеним ризиком ПДР у групі пацієнтів похилого віку, які приймали інсулін.

Підвищена жорсткість аорти була ідентифікована як прогностичний маркер ДР і периферичної нейропатії [35]. При цьому є повідомлення про відсутність значущого зв'язку між УЗД-параметрами патології сонних артерій та наявністю або тяжкістю ДР [11].

Дослідження останніх років вказують на те, що хоча тривалість ЦД, гіперглікемія, артеріальна гіпертонія і гіперліпідемія можуть мати значення для визначення ризику ДР, але вони не можуть повністю пояснити вкрай варіабельне прогресування непроліферативної ДР в ПДР [45].

Ряд досліджень дають підтвердження тому факту, що етнічна приналежність не впливала на ризик ПДР [41, 44]. На противагу цьому, W.S. Gange та його колеги (2021) виявили, що пацієнти латиноамериканського походження схильні до підвищеного ризику ПДР у порівнянні з представниками білої національності [46].

Вік постановки діагнозу ЦД менше 12 років є незалежним фактором ризику прогресування ПДР у людей з ЦД 1 типу, при ЦД 2 типу хворі у віці від 65 до 74 років схильні до більш високого ризику ПДР в порівнянні з особами середнього і молодшого віку [46].

ВИСНОВОК

Таким чином, прогресія ДР на початкових стадіях є послідовним, значущим і незалежним предиктором ПДР, причому більш висока тяжкість непроліферативної ДР збільшує ризик ПДР. При включенні показника тяжкості ДР з багатоваріантних регресійних моделей, вплив інших факторів ризику, спочатку пов'язаних з ПДР, більше не спостерігався, що свідчило про те, що сітківка відображає вплив системного середовища і, як наслідок, зміни у сітківці мають більший прогностичне значення, ніж самі

фактори ризику. Більшість нових біомаркерів ще потрібно випробувати у клінічній практиці, що також потребує додаткових досліджень для прогнозування ДР та клінічних результатів її лікування.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation Diabetes Facts and Figures. [(accessed on 9 July 2023)]. Available on: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
3. Stuart RM, Khan O, Abeysuriya R, Kryvchun T, Lysak V, Bredikhina A, Durdykulyieva N, Mykhailets V, et al. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv Res.* 2020 May 11;20(1):409. DOI: 10.1186/s12913-020-05261-y.
4. Naserrudin NA, Jeffree MS, Kaur N, Syed Abdul Rahim SS, Ibrahim MY. Diabetic retinopathy among type 2 diabetes mellitus patients in Sabah primary health clinics-Addressing the underlying factors. *PLoS One.* 2022 Jan 28;17(1):e0261249. DOI: 10.1371/journal.pone.0261249.
5. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to Tackle the Global Burden of Diabetic Retinopathy: From Epidemiology to Artificial Intelligence. *Ophthalmologica.* 2020;243(1):9-20. DOI: 10.1159/000502387.
6. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021 Nov;128(11):1580-1591. DOI: 10.1016/j.optha.2021.04.027.
7. Schiborn C, Schulze MB. Precision prognostics

- for the development of complications in diabetes. *Diabetologia*. 2022 Nov;65(11):1867-1882. DOI: 10.1007/s00125-022-05731-4.
8. Dai L, Wu L, Li H, Cai C, Wu Q, Kong H, Liu R, Wang X, Hou X, Liu Y, Long X, Wen Y, Lu L, Shen Y, Chen Y, Shen D, Yang X, Zou H, Sheng B, Jia W. A deep learning system for detecting diabetic retinopathy across the disease spectrum. *Nat Commun*. 2021 May 28;12(1):3242. DOI: 10.1038/s41467-021-23458-5.
 9. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, McCarthy MI, Nolan JJ, et al. Precision medicine in diabetes: a Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020 Sep;63(9):1671-1693. DOI: 10.1007/s00125-020-05181-w.
 10. Griffin S. Diabetes precision medicine: plenty of potential, pitfalls and perils but not yet ready for prime time. *Diabetologia*. 2022 Nov;65(11):1913-1921. DOI: 10.1007/s00125-022-05782-7.
 11. Drinkwater JJ, Davis TME, Davis WA. The relationship between carotid disease and retinopathy in diabetes: a systematic review. *Cardiovasc Diabetol*. 2020a May 6;19(1):54. DOI: 10.1186/s12933-020-01023-6.
 12. Vergouwe Y, Moons KG, Steyerberg EW. External validity of risk models: Use of benchmark values to disentangle a case-mix effect from incorrect coefficients. *Am J Epidemiol*. 2010 Oct 15;172(8):971-80. DOI: 10.1093/aje/kwq223.
 13. Seid MA, Akalu Y, Gela YY, Belsti Y, Diress M, Fekadu SA, Dagnew B, Getnet M. Microvascular complications and its predictors among type 2 diabetes mellitus patients at Dessie town hospitals, Ethiopia. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Aug 17;13(1):86. DOI: 10.1186/s13098-021-00704-w.
 14. Pearce I, Simó R, Lövestam-Adrian M, Wong DT, Evans M. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: Implications for care. A systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):467-478. DOI: 10.1111/dom.13550.
 15. Crasto W, Patel V, Davies MJ, Khunti K. Prevention of Microvascular Complications of Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):431-455. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.05.005.
 16. Munjral S, Maindarkar M, Ahluwalia P, Puvvula A, Jamthikar A, Jujaray T, Suri N, Paul S, et al. Cardiovascular Risk Stratification in Diabetic Retinopathy via Atherosclerotic Pathway in COVID-19/Non-COVID-19 Frameworks Using Artificial Intelligence Paradigm: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022 May 14;12(5):1234. DOI: 10.3390/diagnostics12051234.
 17. Liu Y, Li J, Ma J, Tong N. The Threshold of the Severity of Diabetic Retinopathy below Which Intensive Glycemic Control Is Beneficial in Diabetic Patients: Estimation Using Data from Large Randomized Clinical Trials. *J Diabetes Res*. 2020 Jan 17;2020:8765139. DOI: 10.1155/2020/8765139.
 18. Alonso N, Traveset A, Rubinat E, Ortega E, Alcubierre N, Sanahuja J, Hernández M, Betriu A, Jurjo C, Fernández E, Mauricio D. Type 2 diabetes-associated carotid plaque burden is increased in patients with retinopathy compared to those without retinopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Mar 18;14:33. DOI: 10.1186/s12933-015-0196-1.
 19. Ambrish Avate D.S.S., Dr. Relation of CIMT to various Micro & Macro-vascular complications of Diabetes. *Int. J. Med. Res*. 2018. 2018;3:11–14.
 20. MacGillivray TJ, Trucco E, Cameron JR, Dhillon B, Houston JG, van Beek EJ. Retinal imaging as a source of biomarkers for diagnosis, characterization and prognosis of chronic illness or long-term conditions. *Br J Radiol*. 2014 Aug;87(1040):20130832. DOI: 10.1259/bjr.20130832.
 21. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D, Hogg RE, Lawrenson JG, Takwoingi Y, Lois N. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 22;2(2):CD013775. DOI: 10.1002/14651858.CD013775.pub2.
 22. Cardoso CRL, Leite NC, Dib E, Salles GF. Predictors of Development and Progression of

- Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes: Importance of Blood Pressure Parameters. *Sci Rep.* 2017 Jul 7;7(1):4867. DOI: 10.1038/s41598-017-05159-6.
23. Soni D, Sagar P, Takkar B. Diabetic retinal neurodegeneration as a form of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol.* 2021 Sep;41(9):3223-3248. DOI: 10.1007/s10792-021-01864-4.
24. Li Z, Tong J, Liu C, Zhu M, Tan J, Kuang G. Analysis of independent risk factors for progression of different degrees of diabetic retinopathy as well as non-diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients. *Front Neurosci.* 2023 Apr 6;17:1143476. DOI: 10.3389/fnins.2023.1143476.
25. Van der Heijden AA, Nijpels G, Badloe F, Lovejoy HL, Peelen LM, Feenstra TL, Moons KGM, Sliker RC, Herings RMC, Elders PJM, Beulens JW. Prediction models for development of retinopathy in people with type 2 diabetes: systematic review and external validation in a Dutch primary care setting. *Diabetologia.* 2020 Jun;63(6):1110-1119. DOI: 10.1007/s00125-020-05134-3.
26. Dagliati A, Marini S, Sacchi L, Cogni G, Teliti M, Tibollo V, De Cata P, Chiovato L, Bellazzi R. Machine Learning Methods to Predict Diabetes Complications. *J Diabetes Sci Technol.* 2018 Mar;12(2):295-302. DOI: 10.1177/1932296817706375.
27. Scanlon PH, Aldington SJ, Leal J, Luengo-Fernandez R, Oke J, Sivaprasad S, Gazis A, Stratton IM. Development of a cost-effectiveness model for optimisation of the screening interval in diabetic retinopathy screening. *Health Technol Assess.* 2015 Sep;19(74):1-116. DOI: 10.3310/hta19740.
28. Elsharkawy M, Sharafeldeen A, Soliman A, Khalifa F, Ghazal M, El-Daydamony E, Atwan A, Sandhu HS, El-Baz A. A Novel Computer-Aided Diagnostic System for Early Detection of Diabetic Retinopathy Using 3D-OCT Higher-Order Spatial Appearance Model. *Diagnostics (Basel).* 2022 Feb 11;12(2):461. DOI: 10.3390/diagnostics12020461.
29. Yasashvini R, Raja Sarobin MV, Panjanathan R, Jasmine SG, Anbarasi LJ "Diabetic Retinopathy Classification Using CNN and Hybrid Deep Convolutional Neural Networks" *Symmetry* 2022 Sep;14(9):1932. DOI: 10.3390/sym14091932.
30. Aspelund T, Thornórisdóttir O, Olafsdóttir E, Gudmundsdóttir A, Einarssdóttir AB, Mehlsen J, Einarsson S, Pálsson O, Einarsson G, Bek T, Stefánsson E. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2011 Oct;54(10):2525-32. DOI: 10.1007/s00125-011-2257-7.
31. Semeraro F, Parrinello G, Cancarini A, Pasquini L, Zarra E, Cimino A, Cancarini G, Valentini U, Costagliola C. Predicting the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2011 Sep-Oct;25(5):292-7. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2010.12.002.
32. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H, Ohashi Y. Japan Diabetes Complications Study Group; Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care.* 2013 May;36(5):1193-9. DOI: 10.2337/dc12-0958.
33. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction equations to estimate future risk of blindness and lower limb amputation in patients with diabetes: cohort study. *BMJ.* 2015 Nov 11;351:h5441. DOI: 10.1136/bmj.h5441.
34. Saputro SA, Pattanaprateep O, Pattanateepaporn A, Karmacharya S, Thakkestian A. Prognostic models of diabetic microvascular complications: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2021 Nov 1;10(1):288. DOI: 10.1186/s13643-021-01841-z.
35. Ghamdi AHA. Clinical Predictors of Diabetic Retinopathy Progression; A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(3):242-247. DOI: 10.2174/1573399815666190215120435.
36. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and Care of Patients with Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1629-1637. DOI: 10.1056/NEJMra1909637.

37. Tamhane M, Cabrera-Ghayouri S, Abelian G, Viswanath V. Review of Biomarkers in Ocular Matrices: Challenges and Opportunities. *Pharm Res.* 2019 Jan 23;36(3):40. DOI: 10.1007/s11095-019-2569-8.
38. Ren J, Zhang S, Pan Y, Jin M, Li J, Luo Y, Sun X, Li G. Diabetic retinopathy: Involved cells, biomarkers, and treatments. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 9;13:953691. DOI: 10.3389/fphar.2022.953691.
39. Xie Z, Xiao X. Novel biomarkers and therapeutic approaches for diabetic retinopathy and nephropathy: Recent progress and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Nov 25;13:1065856. DOI: 10.3389/fendo.2022.1065856.
40. Cho A, Park HC, Lee YK, Shin YJ, Bae SH, Kim H. Progression of Diabetic Retinopathy and Declining Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2020 Jul 26;2020:8784139. DOI: 10.1155/2020/8784139.
41. Lee CC, Hsing SC, Lin YT, Lin C, Chen JT, Chen YH, Fang WH. The Importance of Close Follow-Up in Patients with Early-Grade Diabetic Retinopathy: A Taiwan Population-Based Study Grading via Deep Learning Model. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 16;18(18):9768. DOI: 10.3390/ijerph18189768.
42. Nordwall M, Abrahamsson M, Dhir M, Fredrikson M, Ludvigsson J, Arnqvist HJ. Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care.* 2015 Feb;38(2):308-15. DOI: 10.2337/dc14-1203.
43. Gui YM, Guo J. The clinical significance of C-peptide for assessing the prognosis of non-proliferative diabetic retinopathy. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology.* 2013;31(8):775-8.
44. Kim YJ, Kim JG, Lee JY, Lee KS, Joe SG, Park JY, Kim MS, Yoon YH. Development and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in Korean patients with type 2 diabetes: the experience of a tertiary center. *J Korean Med Sci.* 2014 Dec;29(12):1699-705. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.12.1699.
45. Sivaprasad S, Pearce E. The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med.* 2019 Apr;36(4):424-433. DOI: 10.1111/dme.13868.
46. Gange WS, Lopez J, Xu BY, Lung K, Seabury SA, Toy BC. Incidence of Proliferative Diabetic Retinopathy and Other Neovascular Sequelae at 5 Years Following Diagnosis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Nov;44(11):2518-2526. DOI: 10.2337/dc21-0228.

Article history:**Received: 02.02.2024****Revision requested: 07.02.2024****Revision received: 01.03.2024****Accepted: 25.06.2024****Published: 30.06.2024**

**RISK FACTORS AND PROGNOSTIC MODELS OF DIABETIC RETINOPATHY AND OPPORTUNITIES OF
PRECISION MEDICINE
(analytical review)**

Serdyuk A. V.

Dnipro State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Background. One of the priority directions of modern medicine development is prognostication, the purpose of which is to increase the accuracy and reliability of forecasts of outcomes related to diseases. In diabetes mellitus (DM), the task of precision medicine is to adapt diagnostic and treatment methods to subgroups of the population with similar characteristics in order to achieve maximum effectiveness. Currently, most forecasting methods are too narrowly focused on the blood glucose level, which makes the wide implementation of precision medicine approaches promising.

Aim: to determine risk factors, existing prognostic models and possibilities of precision medicine to improve the effectiveness of diagnosis and treatment of diabetic retinopathy (DR).

Materials and methods. The search for sources of Ukrainian and foreign literature for the analytical review was conducted keywords using the open medical scientific database PubMed (USA). At the first stage, 470 sources were selected, of which 46 were selected for this article.

Results. It was established that the progression of DR in the initial stages is a consistent, significant and independent predictor of proliferative DR. The condition of the retina reflects the influence of the systemic environment and, in turn, has prognostic value for cardiovascular, renal and other complications. Most of the new biomarkers have yet to be tested in clinical practice, which requires additional studies to predict DR and clinical outcomes of its treatment. Most models include age, sex, ethnicity, and lifestyle variables as predictors: smoking, medical history, glycated hemoglobin, and DM duration. Increasing age of patients, DM duration and concomitant arterial hypertension are independent predictors of microvascular complications. We collected a database including 359 patients (359 eyes) with type 2 diabetes with DR of varying severity, the results of clinical, ophthalmological and laboratory examinations. Models for predicting progression and effectiveness of individualized treatment are being developed.

Key words: diabetes, diabetic retinopathy, risk factors, prognostic models, precision medicine.