

ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГРЕСІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

¹Сердюк А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

²Могилевський С.Ю. <http://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

³Зябліцев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

³Гур'янов В.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8509-6301>

¹ Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України імені Шупика, Київ, Україна

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

anton777serdiyk@gmail.com

Актуальність. Для прогнозування діабетичних ускладнень розроблено чимало прогностичних моделей, проте прогноз прогресії діабетичної ретинопатії (ДР) за умов цукрового діабету 2 типу (ЦД2) лишається актуальною задачею, оскільки на початкових стадіях ДР часто не має чітких офтальмологічних критеріїв.

Ціль: розробка прогностичної моделі прогресії діабетичної ретинопатії на підставі аналізу клінічних даних та вмісту у крові глюкози, глікованого гемоглобіну та показників ліпідного обміну.

Матеріали та методи. Обстежено 358 пацієнтів (358 очей) з ДР, які склали 3 групи: 1-а – з непроліферативною ДР (НПДР; 189 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 96 очей) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 73 ока). Пацієнти були обстежені із застосуванням необхідних офтальмологічних методів. У сироватці крові визначали глюкозу натще, глікований гемоглобін (HbA1c), тригліцериди, холестерин та його фракції: ліпопротеїди низької (ЛПНЩ), високої (ЛПВЩ) та дуже низької (ЛПДНЩ) щільності колориметричним методом. Статистичний аналіз проводився із застосуванням пакета EZR v.1.54 (Австрія).

Висновок. За віком та стажем ЦД2 суттєвої різниці між групами встановлено не було ($p > 0,05$). Артеріальний тиск та вміст HbA1c по групах поступово збільшувалися ($p < 0,05$). Вміст холестерину, фракцій ліпопротеїдів та тригліцеридів у 2-й і 3-й групах суттєво не відрізнявся, але був більшим, ніж у 1-й групі в 1,05-1,19 рази ($p < 0,05$). Виявлено позитивний вплив на ризик прогресії НПДР вмісту у крові ЛПДНЩ, HbA1c, ЛПНЩ, холестерину, тригліцеридів, глюкози натще, а також діастолічного і систолічного (САТ) артеріального тиску. У багатофакторному регресійному аналізі була побудована 5-ти факторна модель прогресії НПДР, до якої увійшли вік, САТ та вміст у крові HbA1c, ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Модель мала дуже добру якість прогнозу ($AUC = 0,87$) та високу специфічність (91,5%). Таким чином, предикторами прогресії НПДР були похилий вік, високий САТ та збільшення вмісту у крові HbA1c, ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Модель можна застосовувати у експертних системах визначення ризику прогресії НПДР як критерій доказового медичного прогнозу.

Ключові слова: непроліферативна діабетична ретинопатія, прогресія, артеріальний тиск, глікований гемоглобін, холестерин, ліпопротеїди.

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД), як і його ускладнення, є глобальною пандемією, з рівнем захворюваності, що зростає в усьому світі. За даними Міжнародної діабетичної федерації, в 2019 глобальна поширеність ЦД склала 9,3% (463 мільйонів осіб) у пацієнтів у віці від 20 до 79 років, ще 374 мільйонів мають високий ризик розвитку діабету, при цьому принаймні половина діабетиків не обізнані про своє захворювання [1]. До 2030 року глобальна поширеність ЦД складе 10,2% (578 мільйонів), а до 2045 – 10,9% (700 мільйонів), при цьому діабет стане 7 причиною смертності у світі [2].

Найбільш частим ускладненням ЦД є діабетична ретинопатія (ДР) – патологія, що загрожує втратою зору. Вважається, що ДР розвивається у двох третин людей з ЦД 2 типу (ЦД2) та 90% із ЦД 1 типу [3]. 35% пацієнтів страждатимуть на ДР, що взаємопов'язано з підвищеним ризиком системних судинних ускладнень [2, 4]. У світі загальна розповсюдженість будь-якої ДР становить 34,6%, з них 6,96% – для проліферативної ДР (ПДР), 6,81% – для діабетичного макулярного набряку та 10,2% – для загрозової для зору ДР [5].

Спрямовані на запобігання ДР прогностичні заходи дозволяють планувати обсяги скринінгу, індивідуальні підходи до методів лікування, а також розробляти стратегії охорони здоров'я, що, безперечно, є найбільш економічно ефективним у порівнянні з відшкодуванням втрати працездатності [5, 6]. Для прогнозування діабетичних ускладнень розроблено чимало прогностичних моделей, проте концепція точного прогнозу як компонента точної (прецизійної) медицини все ще перебуває в зародковому стані, що потребує подальших епідеміологічних та клінічних досліджень [7, 8].

Одним із напрямів сучасної медицини є прогнозування, метою якої є підвищення точності та достовірності прогнозів результатів, пов'язаних із захворюваннями [9]. Прогностичні моделі ґрунтуються на динамічних тривалих спостереженнях, безпосередньо пов'язуючи дані про фактори ризику з ускладненням [7]. Існуючі прогностичні моделі можуть ви-

користовуватися для оцінки індивідуального ризику відповідних ускладнень на основі індивідуальних профілів ризику, такі моделі надають інформацію про потенційні підгрупи пацієнтів та їх потреби у лікуванні [7]. При цьому відсутність стандартизованих підходів до трактування результатів та недоступність деяких діагностичних компонентів в окремих дослідженнях є проблемними пунктами у проведенні порівняння різних моделей та оцінювання ефективності моделей у різних дослідженнях. До того ж, етіопатолофізіологічна взаємозалежність вторинних діабетасоційованих захворювань, зокрема ожиріння і артеріальної гіпертензії, ускладнює прогноз діабетичних ускладнень [10, 11].

Ціль: розробка прогностичної моделі прогресії діабетичної ретинопатії на підставі аналізу клінічних даних та вмісту у крові глюкози, глікованого гемоглобіну та показників ліпідного обміну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За дизайном дослідження було проспективним, когортним і рандомізованим. Пацієнти надали інформовану згоду на участь. Обстеження пацієнтів та використання результатів досліджень ґрунтувалося на положеннях Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини та чинного законодавства України. На проведення дослідження було отримане дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності № 21 від 18.09.24.

Було обстежено 358 пацієнтів (358 очей) з ДР, які склали 3 групи дослідження: 1-а – з непроліферативною ДР (НПДР; 189 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 96 очей) та 3-я – з ПДР (73 ока). Вік по групах не відрізнявся і склав, відповідно, 65 (59-72), 64,5 (59-71) і 66 (61,75-71,25) років ($p=0,245$). За статевим складом у групах різниць не виявлено ($p=0,685$), загалом чоловіків було 185 (51,7%), жінок – 173 (48,3%).

Відповідно до мети дослідження хворим були виконані наступні обстеження: дослі-

дження гостроти зору (без корекції та максимальною корекцією), дослідження поля зору (комп'ютерна статична периметрія), об'єктивне дослідження рефракції ока, дослідження рефракції та товщини рогівки, оцінювали рівень внутрішньоочного тиску, проводили біомікроскопію, гоніоскопію, дослідження стану очного дна, за потребою – його фотографування. Також всім пацієнтам проводили оптичну когерентну томографію. Якщо було потрібно уточнити характер змін на сітківці, виконували флуоресцентну ангіографію [3, 6, 8].

При проведенні біохімічних досліджень у сироватці крові визначали рівні глюкози натще, HbA1c, тригліцеридів, загального холестерину та його фракцій – ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та дуже низької (ЛПДНЩ) щільності, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) колориметричним методом (реактиви “Roshe Diagnostics”, США) з використанням біохімічного аналізатора Cobas c311 (Німеччина).

Для статистичної обробки отриманих результатів використано пакет EZR v.1.54 (R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [12]. Закон розподілу даних за критерієм Колмогорова-Смирнова відрізнявся від нормального, відповідно, проводили розрахунок медіани (Me) і міжквартильного інтервалу (QI – QIII). Для оцінки відмінностей між групами застосовано критерій Краскела-Уолліса, для проведення постеріорних порівнянь – критерій Данна, критичний рівень значимості розбіжностей прийнятий рівним 0,05. Визначення факторних ознак, які були пов'язані з ризиком прогресії ДР, проводили шляхом побудови та оцінки моделей логістичної регресії [13]. Для оцінки адекватності моделей застосовували розрахунок площі під ROC-кривою (Area under the ROC curve – AUC). При статистично достеменній відмінності AUC від 0,5 модель вважали адекватною. Оцінку впливу факторних ознак на результуючу змінну оцінювали при розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95% вірогідного інтервалу (ВІ). Для графічного відображення щільності цифрових даних використано скрипковий графік (Violin plot with a box-and-whisker plot) [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти, що взяли участь у даному дослідженні, за віком та тривалістю ЦД2 не відрізнялися (табл. 1; $p=0,245$ та $0,365$ відповідно). Вміст глюкози у крові був суттєво збільшеним у порівнянні з нормою у всіх пацієнтів, але при порівнянні по групах більшим був тільки у пацієнтів 3-ї групи (у 1,3 рази; $p=0,004$). Натомість вміст HbA1c поступово збільшувався по групах дослідження, що було статистично значущим (при порівнянні груп $p<0,05$).

Артеріальний тиск збільшувався, що було значущим як для САТ ($p=0,004$), так і для ДАТ ($p=0,018$).

При проведенні аналізу результатів дослідження ліпідного обміну виявлено статистично ($p<0,05$) значущу відмінність між показниками пацієнтів 1-ї групи проти 2-ї або 3-ї груп за більшістю показників (див. табл. 1). Вміст холестерину, фракцій ліпопротеїдів та тригліцеридів у 2-й і 3-й групах суттєво не відрізнявся та був більшим, ніж у 1-й групі (рис. 1).

Зв'язок стадій ДР з факторними ознаками проведено при побудові однофакторних логістичних моделей [13]. При ППДР та ПДР (169 пацієнтів) результуюча ознака (Y) дорівнювала 1, при НПДР (189 пацієнтів) – 0. Результати такого аналізу наведено у таблиці 2.

Згідно до отриманих результатів всі досліджені показники, крім віку, тривалості ЦД2 та вмісту ЛПВЩ були прямо зв'язані із збільшенням ризику прогресії НПДР. За величиною ВШ вони розподілялися наступним чином: ЛПДНЩ>HbA1c>ЛПНЩ>холестерин>тригліцериди>глюкоза>ДАТ>САТ. Це доводило зв'язок порушень вуглеводного і ліпідного обміну з прогресуванням ДР на етапі переходу НПДР у наступні стадії.

Для розрахунку прогнозу прогресії ДР та виділення набору пов'язаних факторних ознак та встановлення впливу кожної ознаки з урахуванням впливу інших факторів була побудована багатофакторна модель логістичної регресії [13]. Незалежні фактори ризику обирали шляхом покрокового включення/виключення (при $p<0,05$ фактор включали, при $p>0,1$ – виключали). Було обрано 4 основні фактори:

Таблиця 1

Досліджені показники на різних стадіях діабетичної ретинопатії, (Me; QI – QIII)

Показник	Група			p
	1-а	2-а	3-я	
Вік, років	65 (59–72)	64,5 (59–71)	66 (61,75–71,25)	0,245
Тривалість ЦД2, років	14 (9–18)	14 (10,5–18)	15 (12–19)	0,365
Глюкоза, ммоль/л	10,25 (7,79–14,1)3	10,7 (8,86–14,9)	13,5 (8,915–18,1)1	0,004
HbA1c, %	7,9 (7,3–8,8)2, 3	9,5 (8,4–10,9)1, 3	11,2 (10,1–11,5)1, 2	<0,001
САТ, мм рт.ст.	145 (135–160)2,3	150 (140–167,5)1	150 (140–165)1	0,004
ДАТ, мм рт.ст.	90 (80–100)	90 (82,5–100)	90 (85–100)	0,018
Холестерин, ммоль/л	5,71 (5,18–6,18)2,3	6,05 (5,46–6,72)1	6,27 (5,49–7,15)1	<0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	0,54 (0,45–0,61)3	0,565 (0,47–0,665)	0,61 (0,505–0,71)1	0,006
ЛПНЩ, ммоль/л	4,95 (4,76–5,28)2,3	5,22 (4,9–5,755)1	5,31 (4,88–5,835)1	<0,001
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,95 (0,84–1,13)2,3	1,11 (0,91–1,24)1	1,13 (0,92–1,312)1	<0,001
Тригліцериди, ммоль/л	3,29 (3,16–3,54)2,3	3,54 (3,24–3,74)1	3,55 (3,218–3,83)1	<0,001

Примітки: порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна:

- ¹ – відмінність від 1-ї групи статистично значуща, $p<0,05$;
- ² – відмінність від 2-ї групи статистично значуща, $p<0,05$;
- ³ – відмінність від 3-ї групи статистично значуща, $p<0,05$.

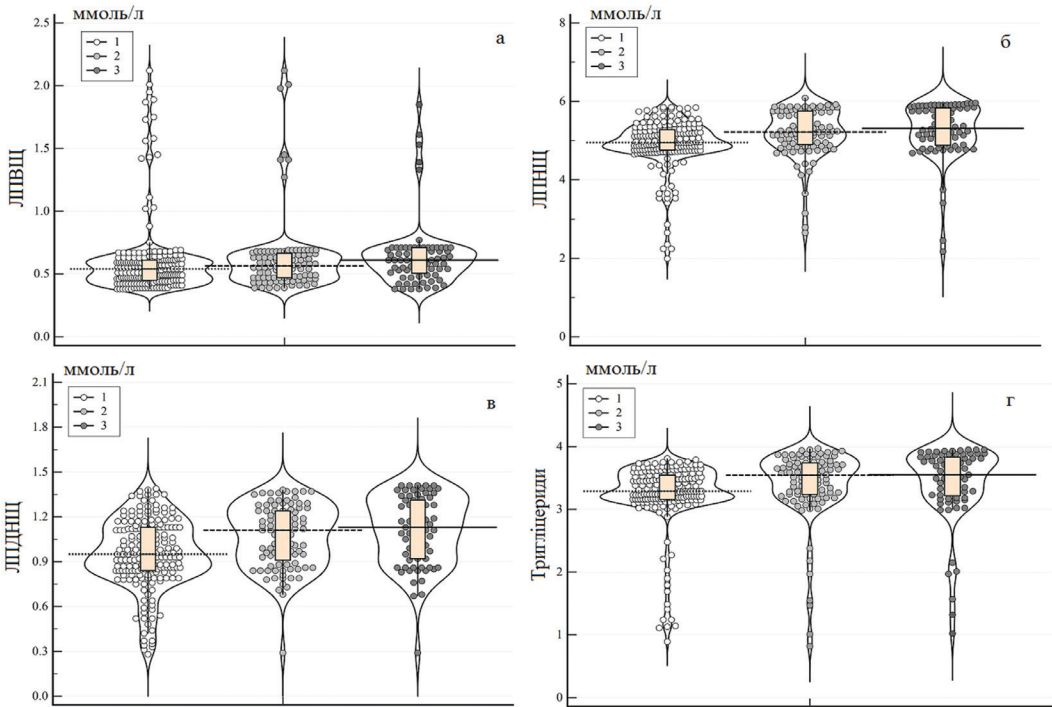


Рис. 1. Вміст у крові ЛПВЩ (а), ЛПНЩ (б), ЛПДНЩ (в) і тригліцеридів (г) у пацієнтів з різними стадіями ДР; 1 –НПДР, 2 – ППДР, 3 – ПДР; вказано медіанне значення (Me), міжквартильний інтервал (QI – QIII), мінімальне та максимальне значення, наведено функцію щільності розподілу показника (violin plot).

Таблиця 2

Однофакторні логістичні моделі прогнозування прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Значимість відмінності ВШ від 1, p	ВШ (95% ВІ)	AUC (95% ВІ)
Вік	0,015 $\pm$ 0,012	0,512	–	–
Тривалість ЦД2	0,015 $\pm$ 0,016	0,339	–	–
Глюкоза	0,074 $\pm$ 0,024	0,002	1,08 (1,03–1,13)	0,59 (0,53–0,64)
HbA1c	0,96 $\pm$ 0,10	<0,001	2,61 (2,15–3,16)	0,84 (0,80–0,88)
САТ	0,019 $\pm$ 0,006	0,002	1,02 (1,01–1,03)	0,60 (0,55–0,65)
ДАТ	0,025 $\pm$ 0,010	0,011	1,03 (1,01–1,05)	0,58 (0,53–0,64)
Холестерин	0,7 $\pm$ 0,14	<0,001	2,02 (1,53–2,6)	0,66 (0,60–0,70)
ЛПВЩ	0,29 $\pm$ 0,34	0,403	–	–
ЛПНЩ	0,80 $\pm$ 0,20	<0,001	2,23 (1,52–2,28)	0,67 (0,62–0,72)
ЛПДНЩ	2,72 $\pm$ 0,52	<0,001	15,16 (5,5–41,9)	0,67 (0,61–0,71)
Тригліцериди	0,56 $\pm$ 0,21	0,008	1,75 (1,16–2,63)	0,66 (0,60–0,71)

Примітки: ВШ – відношення шансів; ВІ – вірогідний інтервал; AUC – Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою моделі).

САТ, HbA1c, ЛПДНЩ і ЛПНЩ. Модель, яка була розрахована на цих факторних ознаках була адекватною (χ^2 -квадрат=143,9; $p < 0,001$). Результати аналізу наведено в таблиці 3.

Таким чином, при врахуванні взаємних впливів всіх факторів ризику прогресії НПДР незалежний характер зв'язку зберігався тільки для САТ та рівню HbA1c, ЛПДНЩ і ЛПНЩ.

Крім того, проведений аналіз дозволив визначити межові значення за окремими предикторами. Прогноз вважався значущим за умов перевищення рівню HbA1c 8,9% (ВШ=9,9 у порівнянні з рівнем HbA1c менше 8,9%; 95% ВІ 5,82–16,95), величини САТ більшої за 145 мм рт. ст. (ВШ=1,94 у порівнянні з рівнем САТ меншим за 145 мм рт. ст.; 95% ВІ 1,15–3,29), вмісту у крові ЛПДНЩ вищому за 1,3 ммоль/л (ВШ=2,18 у порівнянні з вмістом ЛПДНЩ меншим за 1,3 ммоль/л); 95% ВІ 1,23–2,85), ЛПНЩ – більшому за 5,61 ммоль/л (ВШ=2,67 у порівнянні з вмістом ЛПНЩ меншим за 5,61 ммоль/л; 95% ВІ 1,28–5,55).

На рисунку 2 наведено криву операційних характеристик отриманої моделі.

Площа під ROC-кривою 4-ри факторної моделі прогнозу прогресії НПДР склала AUC=0,86 (95% ВІ 0,82–0,90), що свідчило про сильний зв'язок відібраних показників з САТ і рівнями HbA1c, ЛПДНЩ і ЛПНЩ. Межове значення моделі за критерієм Youden Index склало >0,4462, чутливість моделі прогнозу прогресії НПДР склала 76,3% (95% ВІ 69,2%–82,5%), специфічність – 79,4% (95% ВІ 72,9%–84,9%).

Розрахована модель мала добру якість прогнозу. Це дозволяло використовувати її для об'єктивізації ризику прогресії НПДР та у якості критерію доказового медичного прогнозу.

Відомо, що існуючі моделі прогнозу ДР включають демографічні і лабораторні показники, що є факторами ризику (стать, етнос, історію тютюнопаління, хвороби, рівень HbA1c і тривалість захворювання на ЦД [7, 9]. Встановлено, що збільшення тривалості ЦД, віку та наявності артеріальної гіпертензії були незалежними факторами розвитку мікроангіопатії при ЦД2 [15]. У нашому дослідженні за тривалістю діабету, статтю та віком значущих розбіжностей між пацієнтами з різними ста-

Таблиця 3

4-ох факторна модель прогнозу прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії

Незалежна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Значимість відмінності ВШ від 1, p	ВШ (95% ВІ)
HbA1c	$\leq 8,9\%$	референтний		
	$> 8,9\%$	$2,29 \pm 0,27$	$< 0,001$	9,94 (5,82 – 16,95)
САТ	≤ 145 мм рт.ст.	референтний		
	> 145 мм рт. ст.	$0,67 \pm 0,27$	0,013	1,94 (1,15 – 3,29)
ЛПДНЩ	$\leq 1,13$ ммоль/л	референтний		
	$> 1,13$ ммоль/л	$0,78 \pm 0,29$	0,007	2,18 (1,23 – 2,85)
ЛПНЩ	$\leq 5,61$ ммоль/л	референтний		
	$> 5,61$ ммоль/л	$0,98 \pm 0,37$	0,009	2,67 (1,28 – 5,55)

Примітки: ВШ – відношення шансів; ВІ – вірогідний інтервал; AUC – Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою моделі).

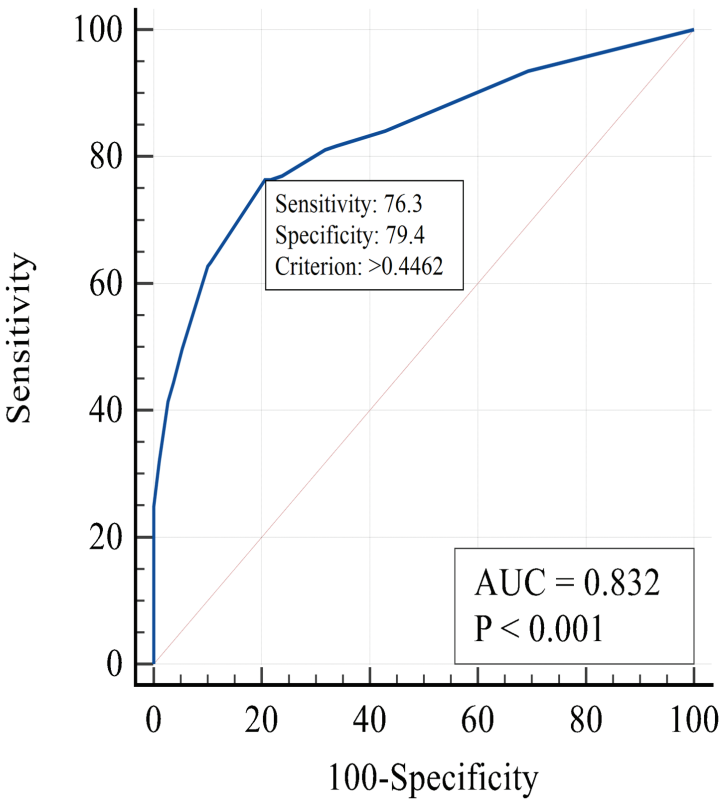


Рис. 2. ROC-крива 4-ри факторної моделі прогнозування ризику прогресії НПДР; AUC=0,832; $p<0,001$; критичне значення Criterion $Y>0,4462$; чутливість – 76,3%; специфічність – 79,4%.

діями ДР встановлено не було. Побудова однофакторних моделей регресії також не встановила зв'язку цих показників з прогресією ДР ($p > 0,1$).

За іншими даними ризик прогресії ДР визначався багатьма факторами (чоловіча стать, вік, тривалість ЦД, глікемія натще, сироватковий загальний холестерин, тригліцериди і HbA1c, артеріальна гіпертензія, діабетична нейро- та нефропатія, [16, 17]. При цьому встановлено, що у людей з НПДР навіть й інтенсивний глікемічний контроль може не давати жодних переваг з погляду на її прогресування [18, 19].

Крім рівню HbA1c та тривалості ЦД, ризик ДР пов'язаний і з іншими факторами, що грають роль у патогенезі ДР, в тому числі – високим артеріальним тиском [20]. Виявлено, що інтенсивний контроль артеріального тиску при ЦД2 знижує відносний ризик виникнення ДР на 17%, однак наявних даних було недостатньо для підтвердження відносного зниження ризику прогресування ДР або частоти ПДР [21]. У нашому дослідженні встановлений вплив збільшення САТ на ризик прогресії НПДР з ВШ=1,02 на кожну одиницю виміру (мм рт. ст.), що може мати значення для людей із значно збільшеним артеріальним тиском. У отриманій нами багатофакторній моделі показаний межовий рівень САТ, який склав 145 мм рт. ст.

На даний час зв'язок між профілем ліпідів та ДР залишається остаточно не вирішеним. Підвищення рівня тригліцеридів у сироватці та САТ показало статистично значущий зв'язок з ДР [22]. Вивчення вмісту дисліпідемії не виявило зв'язку з прогресуванням ДР при незначній різниці показників у групах з НПДР та з ПДР [23]. Узагальнюючою можна вважати думку про те, ризик ДР визначає кластер взаємопов'язаних факторів (ожиріння, дисліпідемія, гіпертонія, запалення та інсулінорезистентність, що визначає виникнення та прогресію ДР, діабетичної хвороби нирок та діабетичної нейропатії [24].

За нашими результатами ризик прогресії НПДР зростає паралельно до збільшення вмісту у крові ЛПДНЩ та ЛПНЩ. Загалом, це є проявом атерогенної дисліпідемії та пов'язане із порушенням ліпідного обміну за умов ЦД2 як у організмі, так і у тканинах сітківки [25].

Мета-аналіз досліджень, що вивчали внесок сироваткових ліпідів у ризик ДР, показав, що хоч і незначне, але значуще підвищення ЛПНЩ було пов'язане з ризиком ДР [21]. Порушення синтезу ліпідів сприяло нейродегенеративним ефектам діабету на сітківку [25].

Таким чином, наші дані показали, що предикторами прогресії НПДР були високий САТ та збільшення вмісту у крові HbA1c, ЛПДНЩ і ЛПНЩ. Ці дані збігалися з наявними у літературі, а висока якість 4-ти факторної моделі прогнозу ($AUC=0,83$) дозволяла встановити сильний зв'язок цих показників з прогресією НПДР та можливість використання моделі для підтвердження клінічних досліджень.

У багатьох пацієнтів з ЦД2 ДР може прогресувати до загрозованої зору стадії без розвитку будь-яких очевидних попередніх симптомів. Хоча тривалість ЦД, гіперглікемія, гіпертонія та гіперліпідемія можуть мати значення для визначення ризику ДР, вони не можуть повністю пояснити вкрай варіабельне прогресування НПДР у ПДР [26, 27]. Так і у наших дослідженнях специфічність отриманої 4-и факторної моделі хоч і була достатньо високою, але все ж таки залишалася відповідна доля невизначеної дисперсії. Виходячи з цього, пошук нових предикторів розвитку та прогресування ДР, що засновані на вивченні її патогенезу, є актуальним для подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз результатів дослідження показав, що вміст у крові глікованого гемоглобіну поступово збільшувався по групах дослідження ($p < 0,05$ при порівнянні груп між собою). Артеріальний тиск також мав тенденцію до збільшення ($p < 0,05$). За показниками ліпідного обміну виявлена значуща відмінність 1-ї групи проти 2-ї та 3-ї ($p < 0,05$). Вміст холестерину, фракцій ліпопротеїдів та тригліцеридів у 2-й і 3-й групах суттєво не відрізнявся, але був більшим, ніж у 1-й групі в 1,05-1,19 рази ($p < 0,05$).
2. В однофакторному аналізі показаний позитивний вплив на ризик прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії вивче-

них чинників, які за величиною відношення шансів розподілялися таким чином: ліпопротеїди дуже низької щільності > глікований гемоглобін > ліпопротеїди низької щільності > холестерин > тригліцериди > глюкоза > діастолічний артеріальний тиск > систолічний артеріальний тиск.

3. Багатофакторний регресійний аналіз дозволив побудувати 4-и факторну модель прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії, до якої увійшли систолічний артеріальний тиск та вміст у крові глікованого гемоглобіну, ліпопротеїдів дуже низької щільності та ліпопротеїдів низької щільності. Модель можна застосовувати у експертних системах визначення ризику прогресії НПДР як критерій доказового медичного прогнозу.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

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. 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.
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
5. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, 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. DOI: 10.1016/j.optha.2021.04.027.
6. Grover S, Piyasena PN, Zondervan M, Bascaran C. Perspectives on the provision of diabetic retinopathy screening: Survey of eye health care professionals in Haryana. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Jun;70(6):2057-2060. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2642_21.
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, et al. 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. Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, Bertoni AG, Ahima RS, Echouffo-Tcheugui JB. Microvascular disease and cardiovascular outcomes among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Jun;176:108859. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108859.
11. Drinkwater JJ, Davis TME, Davis WA. The relationship between carotid disease and retinopathy in diabetes: a systematic review. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 May 6;19(1):54. DOI: 10.1186/s12933-020-01023-6.
12. Kanda Y. Investigation of the freely available

- easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-8.
13. Guryanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chaly OV, Chaly KO, Tsekhmister YaV. [Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package]. *Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezul'tativ medychnykh doslidzhen' u paketi EZR (R-statistics)*. Kyiv: Vistka. 2018;208. Ukrainian.
 14. Hintze JL, Nelson RD. Violin Plots: A Box Plot-Density Trace Synergism. *The American Statistician*. 1998;52(2):181-184. DOI: 10.1080/00031305.1998.10480559.
 15. 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.
 16. Liu Y, Yang J, Tao L, Lv H, Jiang X, Zhang M, Li X. Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *BMJ Open*. 2017 Sep 1;7(9):e016280. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016280.
 17. Ghamdi AHA. Clinical predictors of diabetic retinopathy progression; A systematic review. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(3):242-247. DOI: 10.2174/1573399815666190215120435.
 18. 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.
 19. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 14;2014(2):CD009122. DOI: 10.1002/14651858.CD009122.pub2.
 20. 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.
 21. Zhou Y, Wang C, Shi K, Yin X. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12283. DOI: 10.1097/MD.00000000000012283.
 22. Alattas K, Alsulami DW, Alem RH, Alotaibi FS, Alghamdi BA, Baesa LS. Relation between lipid profile, blood pressure and retinopathy in diabetic patients in King Abdulaziz University hospital: A retrospective record review study. *Int J Retina Vitreous*. 2022 Mar 9;8(1):20. DOI: 10.1186/s40942-022-00366-4.
 23. 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.
 24. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, Satterfield S, et al. Health ABC Study. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):801-7. DOI: 10.2337/dc16-0081.
 25. Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, Feldman EL, Gardner TW, Pennathur S, Fort PE. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2019 Sep;62(9):1539-1549. DOI: 10.1007/s00125-019-4959-1.
 26. 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.
 27. Panchenko YO, Mogilevskyy SYu, Ziablitsev SV, Chernobrivtsev OP. [New predictive factors of diabetic maculopathy development in diabetes mellitus type 2]. *Novi prohnostychni faktory rozvytku diabetychnoyi makulopatiyi pry tsukrovomu diabeti 2 typu*. *Medical Science of Ukraine*. 2018;3-4(14):60-66. Ukrainian. DOI: 10.32345/2664-4738/3-4.2018.08.

Article history:

Received: 01.09.2024

Revision requested: 05.09.2024

Revision received: 15.10.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

PROGNOSTIC MODEL OF THE DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION IN TYPE 2 DIABETES

¹Serdiuk A. V., ²Mogilevskyy S. Y., ³Ziablitzev S. V., ³Guryanov V. G.

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

anton777serdiyk@gmail.com

Background. Many prognostic models have been developed to predict diabetic complications, but predicting the progression of diabetic retinopathy (DR) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains a challenge, as in the early stages of DR there are often no clear ophthalmologic criteria.

Aim: develop a prognostic model of diabetic retinopathy progression based on the analysis of clinical data and blood glucose, glycated hemoglobin, and lipid metabolism.

Materials and methods. We examined 358 patients (358 eyes) with T2DM and DR, who were divided into groups: Group 1 - with nonproliferative DR (NPDR; 189 eyes), Group 2 - with preproliferative DR (PPDR; 96 eyes) and Group 3 - with proliferative DR (PDD; 73 eyes). Patients were examined using ophthalmologic methods, fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), cholesterol, high (HDL), low (LDL) and very low (VLDL) density lipoproteins, triglycerides were determined in the blood serum by colorimetric method. The results of the study were analyzed using the EZR v.1.54 package (Austria).

Conclusion. There was no significant difference between the groups in terms of age and duration of T2DM ($p>0.05$). Blood pressure and HbA1c gradually increased in the groups ($p<0.05$). The content of cholesterol, lipoprotein fractions and triglycerides in groups 2 and 3 did not differ significantly, but was 1.05-1.19 times higher than in group 1 ($p<0.05$). A positive effect on the risk of NPDR progression was found in the blood levels of VLDL, HbA1c, LDL, cholesterol, triglycerides, fasting glucose, as well as diastolic and systolic blood pressure (SBP). In a multivariate regression analysis, a 5-factor model of NPDR progression was built, which included age, SBP, and blood levels of HbA1c, LDL-C, and VLDL-C. The model had very good prediction quality ($AUC=0.87$) and high specificity (91.5%). Thus, predictors of NPDR progression were advanced age, high SBP, and increased blood HbA1c, LDL-C, and VLDL-C. The model can be recommended for confirming a high risk of NPDR progression in questionable clinical cases or as a criterion for evidence-based medical prognosis in appropriate expert systems.

Key words: non-proliferative diabetic retinopathy, progression, blood pressure, glycated hemoglobin, cholesterol, lipoproteins.