

РОЛЬ Е-СЕЛЕКТИНУ В РОЗВИТКУ МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ ЗА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Чугаєв Д. І. <http://orcid.org/0000-0003-3911-5035>

Національний університет охорони здоров'я України, Київ, Україна

dchugaev@gmail.com

Актуальність. При цукровому діабеті 2 типу (ЦД2) частими ускладненнями є діабетична ретинопатія (ДР) та діабетичний макулярний набряк (ДМН). Впровадження їх ефективної діагностики та прогнозування шляхом виявлення нових біомаркерів є важливою задачею сучасної офтальмології.

Ціль: встановити роль Е-селектину у розвитку ДМН при ДР різного ступеню у пацієнтів з ЦД2 типу.

Матеріали та методи. Дослідження включало 124 пацієнта (124 ока) із ЦД 2 типу у яких за класифікацією ETDRS виявлена легка (29 очей, 1-а група), помірна або важка (35 очей, 2-а група) непроліферативна ДР та проліферативна ДР (31 око, 3-я група); контрольну групу склали 29 очей без ЦД. Всім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, спектрально-доменну оптичну когерентну томографію (ОКТ) з визначенням центральної товщини сітківки (ЦТС, мкм). ДМН встановлювали при збільшенні ЦТС більше значень нормативної бази даних по полях ETDRS програмного забезпечення спектрально-доменної ОКТ. Вміст Е-селектину у крові визначали імуноферментним методом (Invitrogen ThermoFisher Scientific, USA). Для статистичних досліджень використано програмні пакети MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba).

Результати. Вміст у крові Е-селектину при ДР та ЦД2 був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР (у 1,2-1,3 рази; $p < 0,01$), з максимумом при проліферативній ДР, що прямо корелювало з показниками, які відображали глікемічний контроль (HbA1c), набряк сітківки (ЦТС) та погіршення гостроти зору. Вміст Е-селектину при розподілі пацієнтів за наявністю ДМН був вищим, ніж без такого (у 1,3 рази; $p < 0,001$), що зберігалось для всіх стадій ДР. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту Е-селектину з розвитком ДМН та можливість його використання у якості біомаркера ДМН, було підтверджено у однофакторному регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту Е-селектину (ВШ=1,19; 95% ВІ 1,12-1,26). Модель мала задовільні критерії ефективності – AUC=0,89 (95% ВІ 0,83-0,94) з чутливістю 89,8% і специфічністю 80,0%.

Висновок. Результати дослідження підтвердили концепцію щодо істотного значення збільшення у крові вмісту Е-селектину для розвитку ДМН при ДР і ЦД2.

Ключові слова: Е-селектин, діабетичний макулярний набряк, регресія, прогноз.

Актуальність. При цукровому діабеті (ЦД) досить частими очними ускладненнями є діабетична ретинопатія (ДР) та діабетичний макулярний набряк (ДМН) з глобальною поширеністю 22,27% і 4,07%, відповідно [1]. Більшість пацієнтів з ДР не мають жодних симптомів доки не розвинеться ДМН або проліферативна ДР.

У 2020 році головними глобальними причинами сліпоти серед людей віком 50 років і старше була катаракта (15,2 мільйона випадків), глаукома (3,6 мільйонів), недостатньо скоригована помилка рефракції (2,3 мільйони), вікова макулярна дегенерація (1,8 мільйонів) і діабетична ретинопатія (0,86 мільйонів)

[2]. Особи з ЦД 2 типу (ЦД2) мають високий ризик як мікросудинних ускладнень (включаючи ретинопатію, нефропатію та нейропатію), так і макросудинних ускладнень (таких як серцево-судинні супутні захворювання) через гіперглікемію та окремі компоненти метаболічного синдрому (інсулінорезистентності) [3]. На ЦД2 припадає 90% випадків діабету, і його можна значною мірою запобігти, якщо вести здоровий спосіб життя [3].

Серед пацієнтів із нещодавно діагностованим ЦД2, ДР є досить частим ускладненням (сумарна поширеність 13,1%; 95% ВІ 11,1%-15,1%), що вказує на важливість створення ефективних стратегій ранньої діагностики

пошкодження сітківки [4]. За результатами 10-річного дослідження (з 2009 по 2018 роки) спостерігалось збільшення щорічної поширеності пацієнтів з ДМН (з 0,7% до 2,6%; $P < 0,001$), причому у чоловіків поширеність була вищою, ніж у жінок [5].

Навіть за умов активного лікування за допомогою анти-VEGF терапії, частина очей демонструє стійкий ДМН, коли товщина сітківки зменшується менш ніж на 10-25% після 6 місяців лікування [6]. Цей факт підтверджує необхідність пошуку нових патогенетичних біомаркерів та, відповідно, можливих напрямків терапії, особливо на ранніх стадіях захворювання. Рівень недиагностованого ЦД2 перевищує 50% у всьому світі, отже впровадження ефективного скринінгу захворювання та його ускладнень шляхом виявлення нових біомаркерів є важливою задачею сучасної офтальмології [7].

Серед таких факторів доведена роль фактору некрозу пухлин- α (TNF α), тромбоцитарного фактору росту (PDGF), ендотеліну-1 та інших [8].

Важливими регуляторними судинними факторами в нормі та при ЦД є молекули міжклітинної адгезії, а саме, L-, E- та P-селектини, які регулюють процеси адгезії імунікомпетентних клітин крові до ендотелію [9].

Показано, що рівень розчинного E-селектину був значно вищим у пацієнтів з ЦД2 порівняно з контрольною групою, хоча за стадіями ДР різниці виявлено не було [10]. Збільшення вмісту у крові пацієнтів з ДР та ЦД2 E-селектину та інших судинних факторів дозволило довести роль ендотеліальної дисфункції у виникненні ДР, а поступове збільшення E-селектину по мірі розвитку стадій ДР показало його значення для її прогресування [11].

Вивчення багатьох циркулюючих ангіогенних біомаркерів показало їх незалежну прогностичну цінність для розвитку ЦД2 та його ускладнень, тоді як E-селектин був пов'язаний з ретинопатією, нефропатією і серцево-судинними захворюваннями та міг вважатися предиктором їх розвитку [12].

Було показано, що розчинні молекули адгезії і, в тому числі E-селектин, при ЦД2 були

пов'язані як з діабетичною мікро-, так і з макроангіопатією, при цьому відносний внесок молекул адгезії був більшим при мікроангіопатіях, що не залежало від віку, статі, тривалості діабету, артеріального тиску, вмісту глікованого гемоглобіну, холестерину і статусу куріння [13].

Разом з цим існують дані про відсутність статистично значущих відмінностей між групами пацієнтів з різними стадіями ДР та у залежності від методу лікування і тривалості діабету за вмістом маркерів дисфункції ендотелію, зокрема, E-селектину [14]. При обстеженні невеликої групи пацієнтів (56 осіб) з ДР та ЦД2 не спостерігалось вірогідного підвищення рівня розчинного E-селектину порівняно з контрольною групою [15]. Також не було виявлено кореляції між рівнем E-селектину та розвитком або стадією ДР.

Отже, не можна вважати остаточно визначеною роль E-селектину у розвитку ДР та ДМН при ЦД2.

Ціль: встановити роль E-селектину у розвитку ДМН при ДР різного ступеню у пацієнтів з ЦД2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До дослідження залучено 124 пацієнта (124 ока), серед яких 95 (95 очей) мали ЦД 2 типу та ДР різних стадій, а 29 (29 очей) ЦД не мали (контроль). Вік пацієнтів склав від 43 до 85 років, у середньому $66,8 \pm 0,75$ років. Жінок у контрольній групі було 16 (55,2%), чоловіків – 13 (44,8%), а серед пацієнтів з ЦД 2 типу 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. Всі обстежені свідомо надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Всім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні дослідження, що включали візометрію, рефрактометрію, тонометрію, статичну периметрію, гоніоскопію, біомікроскопію, офтальмоскопію. Офтальмоскопію виконували за допомогою асферич-

ної лінзи Volk Super /Field (NC USA) і контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана. Також всім хворим виконували спектральнодоменну оптичну когерентну томографію (ОКТ) на приладі Optical Coherence Tomography 3D OCT-1000 (протокол Retina3D, RetinaRaster); також використовували ОКТ в режимі «Ангіо» (протокол RetinaAngio, wide 6x6 mm). За даними ОКТ визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм). Дослідження очного дна проводили на фундус-камері, при необхідності – з фотографуванням в 7 стандартних полях відповідно до модифікованої ETDRS системи клінічних ознак Airlie House [16].

За результатами обстеження та у відповідності із протоколом ETDRS та Інтернаціональною клінічною шкалою тяжкості ДР, пацієнтів розподілили на 3 групи: 1-а (n=29) – з легкою непроліферативною ДР (НПДР), 2-а (n=35) – з помірною та тяжкою НПДР і 3-я (n=31) – з проліферативною ДР (ПДР).

ДМН встановлювали при потовщенні сітківки більше значень нормативної бази даних по полях ETDRS програмного забезпечення спектральнодоменної ОКТ (зазначалося колірною шкалою, що підтверджувало збільшення товщини сітківки за межі норми – жовтим, $p < 0,05$, або червоним кольором, $p < 0,01$). Частота ДМН у пацієнтів з ДР та ЦД2 склала в середньому 62,1%, що по групах розподілялося таким чином: у 1-й – 48,3%, у 2-й – 77,1% і у 3-й – 58,1%; достеменною різницею між частотою ДМН у групах пацієнтів виявлено не було ($p > 0,2$).

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

Пацієнти з ЦД та ДР (n=95) мали гіперглікемію (глюкоза крові $8,51 \pm 0,82$ ммоль/л), 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) у порівнянні з контролем ($p < 0,001$ за всіма показниками). Це підтверджувало наявність тривалих порушень вуглеводного обміну, збільшення неферментного глікування білків та специфічного діабетогенного пошкодження сітківки.

Вміст розчинного Е-селектину у крові ви-

значали імуноферментним методом із застосування реактивів «Human sE-selectin INSTANT ELISATM Kit» виробництва Invitrogen ThermoFisher Scientific (USA).

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка вмісту Е-селектину у сироватці крові показало його достеменно збільшення у пацієнтів, що мали ДР (у 1,6 рази; $p < 0,001$), що зберігалось при стратифікації пацієнтів за стадіями ДР (табл. 1).

Порівняльний аналіз по групах показав (рис. 1), що вміст Е-селектину мав чітку та статистично значущу тенденцію до прогресивного збільшення з максимумом у 3-й групі ($p < 0,05$ при порівнянні груп з контролем та між собою).

Кореляційний аналіз, який був проведений по групах пацієнтів з різними стадіями ДР, показав наявність позитивних зв'язків вмісту у крові Е-селектину з вмістом у крові глікованого гемоглобіну і ЦТС, а також – негативний зв'язок з гостротою зору (табл. 2).

Ці результати прямо підтверджували роль збільшення вмісту у крові Е-селектину для розвитку основних патологічних процесів при ЦД2 та ДР, які пов'язані з декомпенсацією вуглеводного обміну, набряком сітківки та погіршенням функції ока. Досить цікавим фактом виявилася від'ємна кореляція вмісту у крові Е-селектину і тривалості діабету ($r = -0,431$) у 3-й групі пацієнтів. Отже, за ПДР при меншій тривалості діабету вміст Е-селектину був вищим, що могло вказувати на значення цього фактору для розвитку ПДР.

Аналіз розподілу пацієнтів за наявністю ДМН встановив, що його розвиток спостерігався у 62,1%, що статистично по групах пацієнтів не розрізнялося і вказувало на відсутність прямої залежності розвитку ДМН від стадії ДР.

Вміст у крові Е-селектину при розподілі пацієнтів з ДР та ЦД2 був у 1,3 рази вищим за наявністю ДМН ($p < 0,001$), ніж без такого (табл. 3).

Вміст Е-селектину у сироватці крові пацієнтів по групах (нг/мл)

Група	Вміст Е-селектину, нг/мл	p
Контроль	27 (21,15 – 30,825)	<0,001
ДР	43,6 (37,275 – 52,55)	
1-а	34,9±5,4 2,3	<0,001
2-а	45,9±8,8 1,3	
3-я	52,4±8,4 1,2	

Примітки: ДР – всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу представлено $M \pm SD$, у випадку закону розподілу відмінного від нормального – $Me (Q_I - Q_{III})$; у випадку нормального закону розподілу для порівняння використано ANOVA, для постеріорних порівнянь – критерій Шеффе; у випадку закону розподілу відмінного від нормального використано критерій Крускала-Уолліса для постеріорних порівнянь – критерій Данна:

- 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, $p < 0,05$.

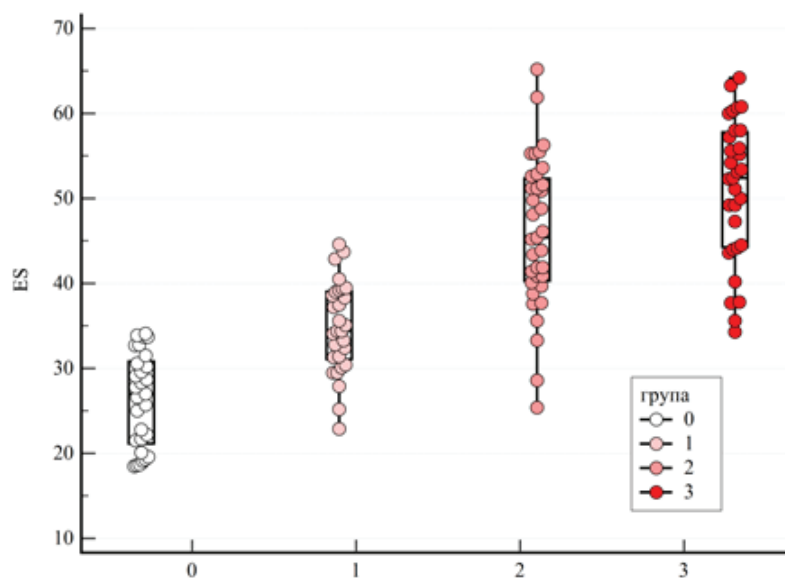


Рис. 1. Гістограма розподілу значень вмісту у сироватці Е-селектину по групах пацієнтів. Прямокутниками позначено дані, що попадають у 95% вірогідний інтервал. Відмінність між всіма групами за критерієм Шеффе $p < 0,05$

Таблиця 2

**Показники рангової кореляції Спірмена вмісту Е-селектину
з клінічними показниками**

Вік	Тривалість діабету	Глюкоземія	Вміст HbA1c	МГЗК	ЦТС
1-а група					
-	-	-	0,675	-0,451	0,655
2-а група					
-	-	-	0,390	-0,447	-
3-я група					
-	-0,431	-	0,387	-0,386	0,507

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

Таблиця 3

**Вміст Е-селектину у сироватці крові пацієнтів по групам за наявністю діабетичного
макулярного набряку (нг/мл)**

Група	Вміст Е-селектину, нг/мл		p*
	ДМН-	ДМН+	
ДР	37,6±8,9	48,3±8,7	<0,001
1-а	31,2±3,8	38,7±3,9	<0,001
2-а	38,6±10,9	48,1±7,0	0,003
3-я	44,4±6,6	55,9±5,8	<0,001

Примітки: МН- – макулярного набряку не було, МН+ – макулярний набряк наявний;
ДР – всі пацієнти з діабетичною ретинопатією; у випадку нормального закону розподілу дані
представлені у вигляді $M \pm SD$;

* – для порівняння використано критерій Шеффе.

Ця тенденція зберігалася й при розподілі пацієнтів за стадіями ДР – у всіх групах за наявністю ДМН вміст Е-селектину був значно вищим (у 1,2-1,3 рази; $p < 0,01$) з максимальною різницею у 3-й групі (рис. 2).

Такі результати дослідження дозволили вважати вміст у крові Е-селектину незалежним біомаркером розвитку ДМН, для підтвердження чого був застосований математичний аналіз їх зв'язку із застосуванням однофакторного регресійного аналізу [17].

Для побудови моделі однофакторної логістичної регресії були використані дані 59 пацієнтів з ДМН (результуюча змінна $Y=1$) і дані

36 пацієнтів, у яких ДМН не було (результуюча змінна $Y=0$). В якості фактору ризику аналіз проводився для вмісту Е-селектину у крові.

Побудова однофакторної моделі регресії (табл. 4) виявила зростання ($p < 0,001$) ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту Е-селектину ($ВШ=1,19$; 95% ВІ 1,12-1,26 на кожен одиницю зростання показника; нг/мл).

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

Площа під кривою операційних характеристик цього тесту $AUC=0,89$ (95% ВІ 0,83 – 0,94). При виборі оптимального порогу чутливості

Коефіцієнти однофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику виникнення ДМН за вмістом у крові Е-селектину

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Е-селектин	$0,17 \pm 0,03$	$<0,001$	1,19 (1,12 – 1,26)

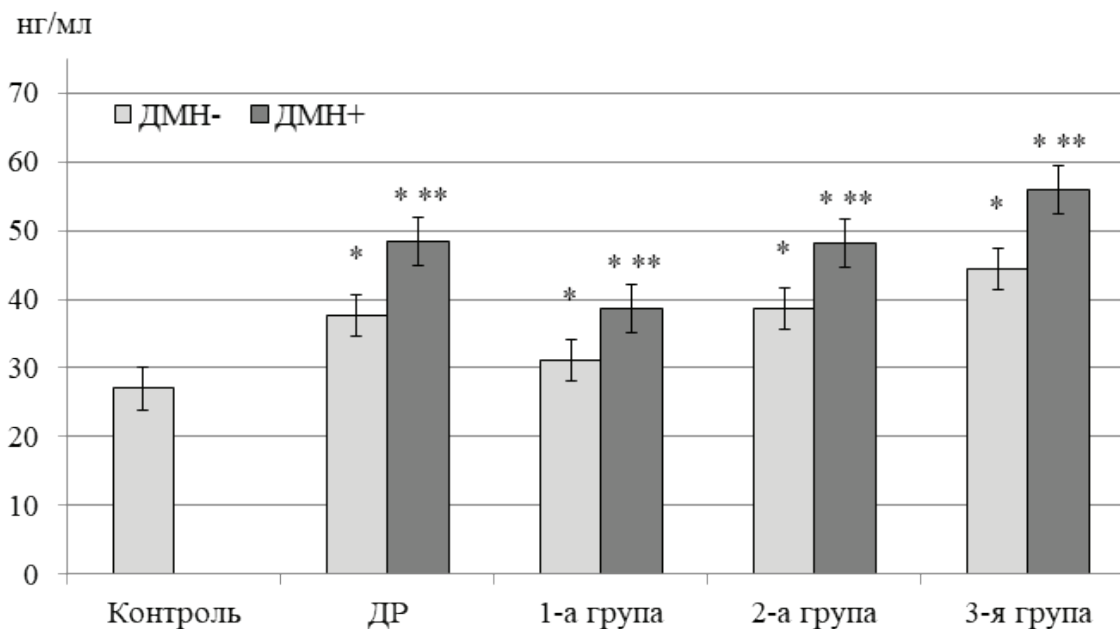


Рис. 2. Вміст Е-селектину у сироватці крові (нг/мл) по групах пацієнтів за наявністю ДМН. ДМН- – діабетичного макулярного набряку не було, ДМН+ – діабетичний макулярний набряк наявний; ДР – всі пацієнти з діабетичною ретинопатією;

* – $p < 0,05$ при порівнянні з контрольною групою;

** – $p < 0,05$ при порівнянні ДМН- і ДМН+ у групі

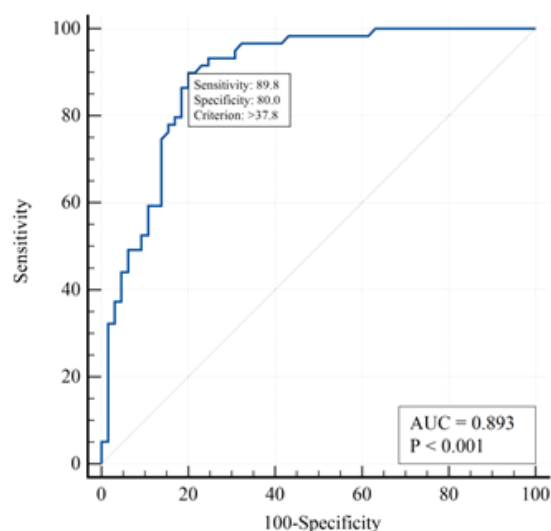


Рис. 3. ROC-крива прогнозування ризику ДМН за показником Е-селектину

тесту становить 89,8% (95% ВІ 79,2% – 96,2%), специфічність – 80,0% (95% ВІ 68,2% – 88,9%). Межовим значенням вмісту у сироватці крові Е-селектину для прогнозування ДМН є 37,8 нг/мл.

Таким чином, вміст у крові Е-селектину при ДР та ЦД2 був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР, з максимумом при ПДР, що прямо корелювало з показниками, які відображали глікемічний контроль, набряк сітківки та погіршення гостроти зору. Вміст Е-селектину при розподілі за наявністю ДМН був вищим, що зберігалось для всіх стадій ДР. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту Е-селектину з розвитком ДМН та можливість його використання у якості біомаркера ДМН, було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН (ВШ=1,19; 95% ВІ 1,12-1,26) із зростанням вмісту Е-селектину. Модель мала задовільні критерії ефективності – АUC=0,89 (95% ВІ 0,83 – 0,94), чутливість – 89,8% і специфічність – 80,0%.

Оцінка ключових системних факторів ризику прогресування ДР при ЦД2 майже 100 тис. пацієнтів з Північній Каліфорнії показала, що найсильніший вплив мав вміст у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c), а також артеріальний тиск і вміст у крові загального холестерину [18]. Позитивна кореляція Е-селектину з вмістом HbA1c, що була отримана у нашому дослідженні, показує, що зв'язок Е-селектину з прогресуванням ДР може реалізуватися через механізми ендотеліальної дисфункції, що погіршуються при поганому глікемічному контролі.

З іншого боку у пацієнтів з ЦД2 та ДР різних стадій не було встановлено кореляції між рівнем Е-селектину та вмістом у крові HbA1c або тривалістю діабету ($r=0,10$; $p>0,05$ та $r=-0,12$; $p>0,05$, відповідно) [15].

В цьому плані слід обговорити встановлену нами наявність негативної кореляції вмісту у крові Е-селектину і тривалості діабету ($r=-0,431$; $p<0,05$) у пацієнтів з ПДР. Остання є найбільш віддаленою стадією ДР і наявність зв'язку високого вмісту Е-селектину з меншою тривалістю діабету може свідчити про більшу швидкість розвитку ПДР у осіб з надвисоким Е-селектином.

На підтвердження цієї думки свідчить і повідомлення про те, що у пацієнтів з ПДР сироватковій та внутрішньоочній концентрації адгезивних молекул і, у тому числі Е-селектину, були значно вищими ніж у контрольній групі [19, 20]. Суттєве підвищення вмісту Е-селектину залежно від стадії ДР було відмічено при ЦД2 із найбільшим приростом при ПДР [10, 21].

У пацієнтів з ЦД1 типу в дослідженні контролю діабету та його ускладнень (DCCT), саме збільшення вмісту у крові Е-селектину на початковому рівні (ще до розвитку ускладнень) прогнозувало підвищений ризик розвитку ДР протягом 16 років спостереження [22]. Високі рівні маркерів запалення, переважно Е-селектину, були важливими предикторами макроальбумінурії у пацієнтів з ЦД1 типу [23]. Також, на великій вибірці пацієнтів з ЦД1 типу було показано, що розчинний Е-селектин мав позитивний зв'язок з ДР, альбумінурією та серцево-судинними захворюваннями [24].

Концепцію важливої ролі Е-селектину, як біомаркера пошкодження судин підтвердило довготривале дослідження молодих пацієнтів з ДР та ЦД2 [25]. Встановлено, що протягом 1-3 років на кожен 1% підвищення HbA1c, вміст у крові Е-селектину збільшувався на 6,8% ($P<0,0001$). Також Е-селектин підвищувався на 3,7% і 4,2% на кожні 10 мм рт.ст. підвищення систолічного і діастолічного артеріального тиску, відповідно (обидва $P<0,0001$) і, крім того, Е-селектин був вищим на 15,5% у пацієнтів з мікроальбумінурією ($P<0,01$).

Щодо обговорення механізмів зв'язку підвищення вмісту Е-селектину з ДР, то можна зазначити, що сироватка пацієнтів з ЦД2 *in vitro* індукувала значно вищу експресію Е-селектину, утворення активних форм кисню та активність NADH-оксидази у ендотеліальних клітинах коронарної артерії людини, ніж сироватка пацієнтів контрольної групи [26]. Враховуючи встановлений зв'язок Е-селектину з патологічним глікуванням білків при ЦД2, можна припустити, що метаболічні діабетичні фактори здатні збільшувати ендотеліальну експресію Е-селектину.

ВИСНОВКИ

1. Вміст у крові Е-селектину при ДР та ЦД2 був достеменно збільшеним при всіх стадіях ДР (у 1,2-1,3 рази; $p < 0,01$), з максимумом при ПДР, що прямо корелювало з показниками, які відображали глікемічний контроль, набряк сітківки та погіршення гостроти зору.
2. Вміст Е-селектину при розподілі пацієнтів за наявністю ДМН був вищим, ніж без такого (у 1,3 рази; $p < 0,001$), що зберігалося для всіх стадій ДР.
3. Наявність патогенетичного зв'язку збільшення вмісту Е-селектину з розвитком ДМН та можливість його використання у якості біомаркера ДМН, було підтверджено у регресійному аналізі: виявлено зростання ризику виникнення ДМН із зростанням вмісту Е-селектину (ВШ=1,19; 95% ВІ 1,12-1,26). Модель мала задовільні критерії ефективності – AUC=0,89 (95% ВІ 0,83-0,94) з чутливістю 89,8% і специфічністю 80,0%.

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. 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.ophtha.2021.04.027
2. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144-e160. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7
3. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA, Weiss R. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 23;1:15019. DOI: 10.1038/nrdp.2015.19
4. Cai K, Liu YP, Wang D. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 Jan;39(1):e3586. DOI: 10.1002/dmrr.3586
5. Lundeen EA, Kim M, Rein DB, Wittenborn JS, Saaddine J, Ehrlich JR, Holliday CS. Trends in the Prevalence and Treatment of Diabetic Macular Edema and Vision-Threatening Diabetic Retinopathy Among Commercially Insured Adults Aged <65 Years. *Diabetes Care*. 2023 Jan 13;dc221834. DOI: 10.2337/dc22-1834
6. Sorour OA, Levine ES, Bauml CR, Elnahry AG, Braun P, Girgis J, Waheed NK. Persistent diabetic macular edema: Definition, incidence, biomarkers, and treatment methods. *Surv Ophthalmol*. 2023 Mar-Apr;68(2):147-174. DOI: 10.1016/j.survophthal.2022.11.008
7. Ortiz-Martínez M, González-González M, Martagón AJ, Hlavinka V, Willson RC, Rito-Palomares M. Recent Developments in Biomarkers for Diagnosis and Screening of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2022 Mar;22(3):95-115. DOI: 10.1007/s11892-022-01453-4
8. Mogilevskyy SYu, Panchenko IuO, Ziablitsev SV. New risk factors for post-surgical recurrent diabetic maculopathy in type 2 diabetes mellitus. *J.ophthalmol. (Ukraine)*. 2019;5:9-17. DOI: 10.31288/oftalmolzh20195917
9. 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. DOI: 10.2147/IJGM.S22115
10. Kasza M, Meleg J, Vardai J, Nagy B Jr, Szalai E, Damjanovich J, Csutak A, Ujhelyi B, Nagy V.

- Plasma E-selectin levels can play a role in the development of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Jan;255(1):25-30. DOI: 10.1007/s00417-016-3411-1
11. Spijkerman AM, Gall MA, Tarnow L, Twisk JW, Lauritzen E, Lund-Andersen H, Emeis J, Parving HH, Stehouwer CD. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation and the progression of retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2007 Sep;24(9):969-76. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02217.x
 12. Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3171-82. DOI: 10.1210/jc.2008-2534
 13. Matsumoto K, Sera Y, Ueki Y, Inukai G, Niiro E, Miyake S. Comparison of serum concentrations of soluble adhesion molecules in diabetic microangiopathy and macroangiopathy. *Diabet Med.* 2002 Oct;19(10):822-6. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00799.x
 14. Siemianowicz K, Francuz T, Gminski J, Telega A, Syzdól M. Endothelium dysfunction markers in patients with diabetic retinopathy. *Int J Mol Med.* 2005 Mar;15(3):459-62.
 15. Ersanli D, Top C, Oncül O, Aydin A, Terekeci H. Relationship between serum soluble E-selectin levels and development of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(5):474-9. DOI: 10.1080/00365510601110148
 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. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.01.030
 17. Guryanov VG, Lyakh YuE, Pariy VD, Korotkyi OV, Chalyi OV, Chalyi KO, Tsekhmister YaV. Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezultativ medychnykh doslidzhen u paketi EZR (R-statistics) [Handbook of Biostatistics. Analysis of the results of medical research in the package EZR (R-statistics)]. Kyiv: News. 2018: 208. Ukrainian.
 18. Tarasewicz D, Conell C, Gilliam LK, Melles RB. Quantification of risk factors for diabetic retinopathy progression. *Acta Diabetol.* 2023 Mar;60(3):363-369. DOI: 10.1007/s00592-022-02007-6
 19. Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J, Misiuk-Hojło M. Proliferative diabetic retinopathy-The influence of diabetes control on the activation of the intraocular molecule system. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Apr;84(1):46-50. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.01.012
 20. Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyńczak J, Misiuk-Hojło M. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: Analysis of vitreous samples. *Cytokine.* 2010 Mar;49(3):269-74. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.11.004
 21. Blum A, Pastukh N, Socea D, Jabaly H. Levels of adhesion molecules in peripheral blood correlat with stages of diabetic retinopathy and may serve as bio markers for microvascular complications. *Cytokine.* 2018 Jun;106:76-79. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.10.014
 22. Rajab HA, Baker NL, Hunt KJ, Klein R, Cleary PA, Lachin J, Virella G, Lopes-Virella MF; DCCT/EDIC Group of Investigators. The predictive role of markers of Inflammation and endothelial dysfunction on the course of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2015 Jan-Feb;29(1):108-14. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.08.004
 23. Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, Cleary PA, Klein R, Virella G; DCCT/EDIC Research Group. Baseline markers of inflammation are associated with progression to macroalbuminuria in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2013 Aug;36(8):2317-23. DOI: 10.2337/dc12-2521
 24. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Ebeling P, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study group. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble E-selectin are associated with micro- and macrovascular complications in Type 1 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2006 May-Jun;20(3):188-95. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2005.06.005

25. Tryggestad JB, Shah RD, Braffett BH, Bacha F, Gidding SS, Gubitosi-Klug RA, Shah AS, Urbina EM, Levitt Katz LE; TODAY Study Group. Circulating adhesion molecules and associations with HbA1c, hypertension, nephropathy, and retinopathy in the Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescent and Youth study. *Pediatr Diabetes*. 2020 Sep;21(6):923-931. DOI: 10.1111/pedi.13062
26. Yun MR, Im DS, Lee JS, Son SM, Sung SM, Bae SS, Kim CD. NAD(P)H oxidase-stimulating activity of serum from type 2 diabetic patients with retinopathy mediates enhanced endothelial expression of E-selectin. *Life Sci*. 2006 Apr 25;78(22):2608-14. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.10.044

Article history:

Received: 16.06.2023

Revision requested: 18.07.2023

Revision received: 08.08.2023

Accepted: 15.09.2023

Published: 30.09.2023

THE ROLE OF E-SELECTIN IN THE DEVELOPMENT OF MACULAR EDEMA IN DIABETIC RETINOPATHY DURING TYPE 2 DIABETES

Chugaev D. I.

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

dchugaev@gmail.com

Background. Diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) are frequent complications of type 2 diabetes (T2D). Implementation of their effective diagnosis and prognosis by identifying new biomarkers is an important task of modern ophthalmology.

Aim: is to establish the role of E-selectin in the development of DME in DR of various degrees in patients with T2D.

Materials and methods. The study included 124 patients (124 eyes) with T2D who had mild (29 eyes, group 1), moderate or severe (35 eyes, group 2) non-proliferative DR and proliferative DR (31 eyes, 3rd group); the control group consisted of 29 eyes without diabetes. All patients underwent standard ophthalmological examinations, spectral domain optical coherence tomography (OCT) with determination of central retinal thickness (CRT, μm). The DME set more values of the regulatory database on the ETDRS fields of the spectral-domain OKT software when the CRT is increased. The content of E-selectin in the blood was determined by the immunoenzymatic method (Invitrogen ThermoFisher Scientific, USA). MedStat and MedCalc v.15.1 software packages (MedCalc Software bvba) were used for statistical research.

Results. The content of E-selectin in the blood in DR and T2D was significantly increased in all stages of DR (1.2-1.3 times; $p < 0.01$), with a maximum in proliferative DR, which directly correlated with indicators that reflected glycemic control (HbA1c), retinal edema (CRT) and visual acuity deterioration. The content of E-selectin when dividing patients according to the presence of DMN was higher than without it (1.3 times; $p < 0.001$), which was preserved for all stages of DR. The existence of a pathogenetic connection between an increase in the content of E-selectin and the development of DME and the possibility of its use as a biomarker of DME was confirmed in a univariate regression analysis: an increase in the DME risk with an increase in the content of E-selectin was found (OR=1.19; 95% CI 1.12-1.26). The model had satisfactory performance criteria - AUC=0.89 (95% CI 0.83-0.94) with a sensitivity of 89.8% and a specificity of 80.0%.

Conclusion. The results of the study confirmed the concept of the significant importance of increasing the content of E-selectin in the blood for the development of DME in DM and T2D.

Key words: E-selectin, diabetic macular edema, regression, prognosis.