Факторы риска диабетической ретинопатии

Ю.А. Трахтенберг[1], Т.М. Миленькая[2], А.С. Аметов[1], Т.Ю. Демидова[1]

[1] Кафедра эндокринологии и диабетологии (зав. – проф. А.С. Аметов) ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Москва;
[2] ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Диабетическая ретинопатия (ДР) – позднее неспецифическое осложнение сахарного диабета (СД) 1 и 2 типов, представляющее собой поражение сосудов сетчатки. На возникновение и прогрессирование ДР могут влиять разнообразные факторы, что объясняет большую вариабельность данных разных исследовательских групп, изучающих поражение сетчатки, вызванное диабетом.

Висконсинское эпидемиологическое исследование диабетической ретинопатии (WESDR) – один из масштабных и длительных проектов, в ходе которого изучалась распространенность данного осложнения и связанных с ним факторов риска. По результатам WESDR частота развития ретинопатии у пациентов, заболевших диабетом в возрасте до 30 лет (преимущественно СД 1 типа), составила 2% при длительности СД менее 2 лет и 98% при длительности свыше 15 лет. В группе пациентов, у которых диабет развился после 30 лет (преимущественно СД 2 типа), распространенность ДР составила 29% при стаже СД менее 5 лет и 78% при длительности СД более 15 лет. Тяжесть ДР также зависела от длительности основного заболевания: пролиферативная форма не обнаруживалась при стаже диабета менее 5 лет, составляла 25% при стаже СД 15 лет и достигала 56% при длительности заболевания 20 лет и более [1].

Важнейшими факторами, влияющими на возникновение и прогрессирование ретинопатии, являются **длительность сахарного диабета и уровень гликемического контроля**. Однако, по мнению некоторых исследователей, длительность диабета является лишь относительным предиктором развития изменений в сетчатке, а тяжесть ретинопатии определяется в первую очередь контролем гликемии [9].

До 90-х годов, когда были получены и опубликованы результаты исследований DCCT (Diabetes Control and Complication Trial, 1993) и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998), значение метаболического контроля было предметом обсуждений. Результаты этих и других исследований доказали, что оптимальный метаболический контроль может уменьшить риск возникновения и прогрессирования ретинопатии у пациентов с СД 1 и 2 типов, однако не позволяет полностью предотвратить развитие данного осложнения. Блестящие результаты DCCT, касающиеся микрососудистых осложнений, были достигнуты ценой трехкратного увеличения частоты тяжелых гипогликемических реакций.

Еще одним фактором, способным вызывать прогрессирование ДР, является слишком **быстрая нормализация показателей углеводного обмена** после начала интенсивной инсулинотерапии при плохо компенсированном диабете у пациентов молодого возраста. Такой же негативный эффект отмечен у пациентов с СД типа 2 при переходе от таблетированных сахароснижающих средств к инсулинотерапии [4,5]. По данным ряда исследований, резкие колебания гликемии в течение суток в равной степени с длительной гипергликемией являются основными причинами развития ретинопатии [6,7,10].

Тип терапии диабета, по мнению ряда авторов, также играет определенную роль в появлении и прогрессировании ДР. На основании длительных наблюдений за больными диабетом установлено, что риск развития ретинопатии наиболее высок у получающих инсулин, что связывают с более тяжелым течением СД у данной категории пациентов. Вероятность возникновения пролиферативной формы ДР у них выше в 2–5 раз по сравнению с пациентами, находящимися на лечении диетой или пероральными сахароснижающими средствами [11,12].

Высокий уровень артериального давления является мощным независимым фактором риска развития ДР, особенно у пациентов с СД 2 типа. Наиболее значимыми исследованиями, в ходе которых изучалось влияние артериальной гипертензии на развитие диабетической ретинопатии, были программы EUCLID (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). В рамках этих программ сравнивались группы пациентов интенсивного и традиционного контроля АД. Результаты продемонстрировали значительное уменьшение риска слепоты и снижение темпа прогрессирования ДР у пациентов группы интенсивного контроля АД [24,25]. Данные, полученные в ходе исследования WESDR, указывают на связь между риском развития пролиферативной ретинопатии и высоким диастолическим АД у пациентов с СД 1 типа [13].

Такой компонент метаболического синдрома как **абдоминально-висцеральное ожирение** является фактором риска ДР [14]. Другие исследователи утверждают, что ожирение не оказывает влияния ни на распространенность, ни на дальнейшее развитие ДР [15]. Имеются данные, указывающие на то, что вероятность наличия ретинопатии даже несколько ниже у пациентов с избыточным весом по сравнению с пациентами, имеющими нормальный индекс массы тела [16, 17].

Связь уровня сывороточных **липидов** с развитием ДР до настоящего времени является предметом обсуж-

дений. В исследовании WESDR у пациентов с СД 1 типа не было обнаружено корреляции между исходным уровнем общего холестерина и статусом ретинопатии, однако результаты программы показали, что уровень холестерина ассоциирован с количеством твердых экссудатов в макуле [18]. Исследовательской группой ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) установлено, что пациенты с более низкой остротой зрения имеют повышенный уровень общего холестерина [19]. Некоторые группы исследователей доложили о взаимосвязи гиперлипидемии с наличием изменений в сетчатке; имеются данные о достоверно более высоком уровне липидов у пациентов с СД 2 типа и диабетической макулопатией [10, 20]. Предполагается, что коррекция дислипидемии может значительно тормозить экссудацию в макулярной зоне.

У пациентов с диабетической **нефропатией** имеется высокая вероятность наличия микрососудистых изменений на глазном дне (96%) [21-23]. При СД типа 2 **микроальбуминурия** является независимым предиктором развития ретинопатии, а также косвенным маркером состояния сосудов глазного дна [8]. Общность функциональных и морфологических изменений в микроциркуляции сетчатки и клубочков почек продемонстрирована в ходе многих исследований. Результаты программы EURODIAB показали, что корреляция между увеличением АД и уровнем экскреции альбумина определяется только у пациентов, имеющих ретинопатию, независимо от метаболического контроля и длительности диабета [23]. Этот факт позволил предположить, что ДР при артериальной гипертензии является важным независимым фактором риска прогрессирования нефропатии.

Предположение о **наследственной предрасположенности** к различным микрососудистым осложнениям диабета основано на том факте, что у некоторых пациентов ретинопатия не развивается, несмотря на плохой гликемический контроль. Семейная распространенность ДР была исследована у 372 пациентов с СД 1 типа в рамках программы DCCT. Наличие и тяжесть изменений в сетчатке оценивалась у ближайших родственников (1-й степени родства), страдающих диабетом. Результаты обследования показали, что тяжесть ретинопатии у родителей коррелирует с выраженностью осложнения у детей, особенно сильной эта связь оказалась между матерью и ребенком [2]. Хотя полученные результаты указывают на влияние семейной предрасположенности на тяжесть и прогрессирование ретинопатии, трудно дифференцировать, что в данном случае является первичным – генетическая ассоциация или факторы окружающей среды.

Помимо перечисленных факторов риска, имеются сведения и о других возможных причинах развития и прогрессирования ДР (пол, возраст, беременность, диета, физическая активность, алкоголь, курение). Часто данные различных исследований противоречивы. Это можно объяснить тем, что, как правило, у пациентов с СД имеется целый комплекс клинических и метаболических нарушений, и в рамках одного исследования трудно оценить значение, вклад каждого отдельного фактора в развитии осложнения.

Цель настоящей работы – изучение связи диабетической ретинопатии с определенными факторами риска. Были исследованы следующие факторы: состояние углеводного обмена (длительность диабета, компенсация, стабильность гликемии, терапия диабета); состояние жирового обмена (ожирение, липиды крови); артериальная гипертензия (длительность АГ, контроль АД, терапия); микроальбуминурия.

Под нашим наблюдением в течение 2 лет находились 73 пациента с СД 2 типа. Отбор пациентов для исследования осуществлялся в соответствии с **критериями включения**: возраст 45 - 68 лет, терапия диабета пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) и/или инсулином; уровень HbA1c до 10,5%; уровень систолического артериального давления (САД) в пределах 160 мм рт. ст., диастолического (ДАД) – 95 мм рт. ст.

В исследование включено: женщин – 51 (68,5%), мужчин – 22 (31,5%). Возраст пациентов составил 59,0±5,37 лет. Длительность СД находилась в пределах от 2 лет до 21 года и составила в среднем 10,8 (±5,45) лет. Средний уровень HbA1c - 8,81±0,31%; ИМТ в среднем по группе составил 29,12±0,84.

Тяжесть ДР определялась на основании модифицированной итоговой шкалы ETDRS, 1991 (табл.1).

Подавляющее большинство (60 пациентов) имели различные стадии непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР). Наличие признаков макулярного отека или пролиферативной стадии ДР, а также лазеркоагуляция в анамнезе являлись критериями исключения из исследования. Для более детальной оценки динамики процесса на глазном дне, а также для удобства проведения статистических расчетов был разработан коэффициент тяжести ретинопатии (КТР), представляющий собой суммарное значение степени выраженности клинических проявлений ретинопатии у пациента. Каждый из признаков оценивался в баллах: 0 – отсутствие изменений, 1 – единичные, 2 – умеренное количество, 3 – множество.

Основным критерием для формирования групп служила стадия непролиферативной диабетической ретинопатии: I группа (n=19) – пациенты с легкой стадией НПДР; II группа (n=28) – с умеренной стадией НПДР; III группа (n=13) – с тяжелой стадией НПДР; IV группа (n=13) – пациенты без клинических признаков ДР.

Для оценки влияния различных факторов на развитие ДР из основного контингента больных формировались подгруппы в соответствии с изучаемым критерием.

Статистический анализ данных выполнялся в программе «Statistica 5.5»; данные представлены в виде M±m. Использовались дисперсионный анализ с применением метода множественных сравнений, непараметрических критериев Манна-Уитни; корреляционный анализ Пирсона и Спирмена; для оценки достоверности различий между группами использовался t-критерий Стьюдента. Сравнение качественных показателей осуществлялось при помощи критерия Chi-square. Достоверным считался уровень значимости $p<0,05$.

Таблица 1

Международная шкала тяжести диабетической ретинопатии (Американская академия офтальмологии, 2002)

Уровень тяжести ДР	Клинические признаки	Уровень тяжести ДР по итоговой шкале ETDRS
Нет ДР	Аномалии отсутствуют	10
Легкая НПДР	Только микроаневризмы, другие признаки отсутствуют	20
Умеренная НПДР	Один или более из следующих признаков: венозные петли в 1 поле мягкие экссудаты или ИРМА или венозные аномалии в 1 поле ретинальные геморрагии твердые экссудаты в 1 поле	35–43
Тяжелая НПДР	Более 20 геморрагий в каждом из 4 квадрантов Четкообразность вен в 2 и более квадрантах Выраженные ИРМА в 1 или более квадрантах Признаки пролиферативной ДР отсутствуют	47–53
Пролиферативная ДР	Один или более из следующих признаков: неоваскуляризация витреальное / преретинальное кровоизлияние	65–85

Результаты

В результате проведенного ретроспективного анализа (n=73) было установлено, что с увеличением продолжительности диабета увеличивается частота развития более тяжелых форм поражения сетчатки (табл. 2).

Для оценки влияния уровня гликемического контроля пациенты распределены на подгруппы в зависимости от степени компенсации СД. В ходе наблюдения средний уровень HbA1c в подгруппе 1 (n=15) составил 7,06±0,5%, в подгруппе 2 (n=35) – 8,1±0,9%, в подгруппе 3 (n=23) – 9,48±1,3%. Нарастание тяжести ретинопатии по коффициенту тяжести ретинопатии (КТР) в большей степени было выражено у пациентов подгруппы 3 ($p<0,05$). В подгруппе 2 также наблюдалось более выраженное увеличение тяжести ретинопатии по сравнению с подгруппой 1 (в данном случае межгрупповые различия не были достоверны, $p>0,05$).

Кроме того, на данном этапе исследования изучали влияние стабильности показателей гликемического контроля на течение ДР. Критерием нестабильного контроля считали колебания гликемии более 5 ммоль/л в течение суток, а также наличие и частоту гипогликемических реакций. Анализ полученных результатов показал, что у пациентов, имеющих стабильный контроль углеводного обмена, темп прогрессирования ДР достоверно ниже по сравнению с группой нестабильного контроля (рис. 1).

В ходе ретроспективного анализа (n=73) установлено, что распространенность ретинопатии связана с типом терапии диабета. Среди пациентов, находящихся на лечении диетой и ПССП, 30,5% не имели признаков диабетического поражения сетчатки, у 50% обнаружена легкая форма НПДР, у 11,1% – умеренная, у 8,3% – тяжелая НПДР. Среди пациентов, получающих инсулин, умеренная стадия НПДР встречалась в 40,5% случаев; тяжелая определялась у 27% и лишь 5% пациентов не имели признаков ретинопатии ($p<0,05$).

Нами изучалась связь ДР с абдоминально-висцеральным ожирением и гиперлипидемией. Среди пациентов, включенных в исследование, 59 имели избыточную массу тела, средний показатель ИМТ в этой группе составил 31,35±1,46 кг/м^2. Частота развития различных форм непролиферативной ретинопатии достоверно не отличается между группами нормального и избыточного веса ($p>0,05$).

Таблица 2

Распределение пациентов по стадиям ДР в зависимости от длительности СД, n=146 (%)

Стадия ДР	Длительность сахарного диабета			
	менее 5 лет	5–10 лет	11–15 лет	более 15 лет
ДР отсутствует	18 (69,2) *	8 (15,3)	–	–
Легкая НПДР	6 (23)	22 (42,3)	10 (31,2)	–
Умеренная НПДР	2 (7,6)*	18 (34,6)	16 (50)	20 (55,5)
Тяжелая НПДР	–	4 (7,6) *	6 (18,7) *	16 (44,4)*
Всего	26 (100)	52 (100)	32(100)	36(100)

* $p<0,05$ при сравнении между группами.

Таблица 3

Развитие ДР у пациентов с нефропатией и без нее		
Стадия ДР	С нефропатией, n=20 (%)	Без нефропатии, n=53 (%)
ДР отсутствует	–	13 (24,5)*
Легкая НПДР	2 (10)	17 (32)*
Умеренная НПДР	8 (40)	20 (37,7)*
Тяжелая НПДР	10 (50)	3 (5,6)*
Всего	20 (100)	53 (100)

* p<0,05 при сравнении между группами.

Таблица 4

Развитие ДР у пациентов в зависимости от терапии иАПФ		
Стадия ДР	Терапия иАПФ, n=43 (%)	Без терапии иАПФ, n=30 (%)
ДР отсутствует	8 (18,6)	5 (16,6)
Легкая НПДР	21 (48,8)*	7 (23,3)
Умеренная НПДР	10 (23,2)	9 (30)
Тяжелая НПДР	4 (9,3)*	9 (30)
Всего	43 (100)	30 (100)

* p<0,05 при сравнении между группами.

Для изучения влияния гиперхолестеринемии на течение ДР в ходе наблюдения были выделены 3 подгруппы пациентов: в подгруппе 1 (n=10) уровень общего холестерина (ОХ) составил 4,39±0,7 ммоль/л; в подгруппе 2 (n=46) – 5,5±1,4 ммоль/л; в подгруппе 3 (n=17) – 6,7±1,8 ммоль/л. На этапах исследования тяжесть ретинопатии в подгруппах 1 и 2 достоверно не различалась (p>0,05). В подгруппе 3 течение ДР характеризовалось наиболее высоким темпом прогрессирования.

В рамках нашего исследования проводился ретроспективный анализ влияния длительности артериальной гипертензии (АГ) на развитие ДР. Большинство больных, включенных в исследование, страдали АГ – 64 пациента (87,7%). Длительность гипертонии на момент включения в исследование у 23 пациентов (31,5%) была менее 5 лет, у 14 пациентов (19,1%) – от 5 до 10 лет, у 13 (17,8%) – от 11 до 18 лет, у 11 пациентов (15%) – свыше 18 лет. Анализ частоты развития возможных стадий ДР при разной длительности АГ показал отсутствие достоверных межгрупповых различий.

Результаты исследования подтвердили влияние контроля АД на течение ДР. В подгруппе А («интенсивный контроль» средний уровень САД в ходе наблюдения составлял 131,6±7,6 мм рт. ст., ДАД –

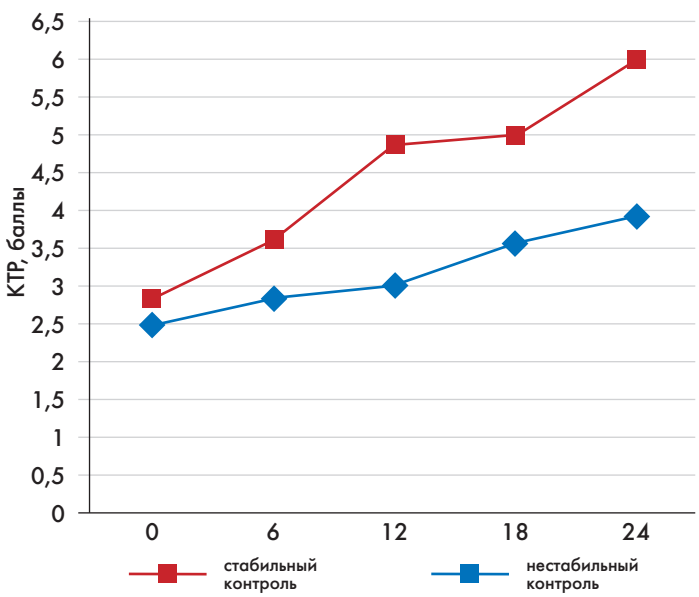


Рис. 1. Динамика тяжести ретинопатии у пациентов групп стабильного и нестабильного гликемического контроля.

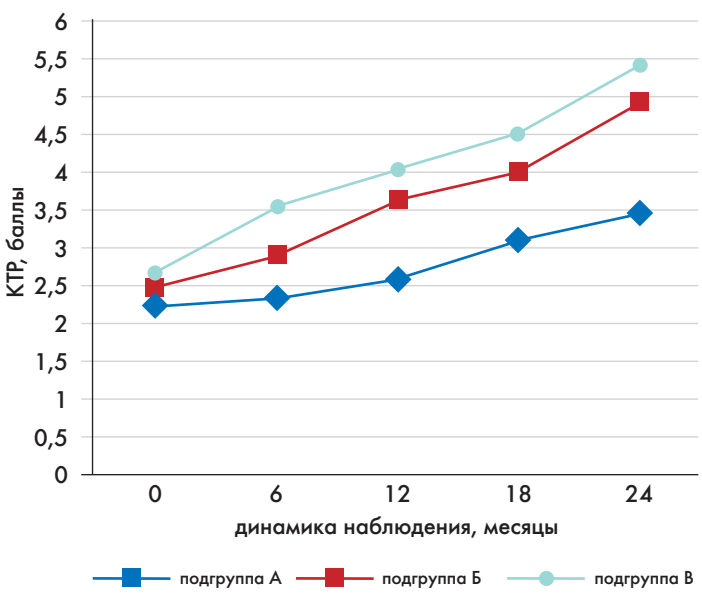


Рис. 2. Динамика диабетической ретинопатии в группах различного контроля АД.

80,2±4,6 мм рт. ст., скорость прогрессирования ретинопатии была достоверно ниже (p<0,05). В подгруппах Б и В (САД 139 ±8,35 мм рт. ст.; ДАД – 84,3±1,86 мм рт ст) и 3 (САД 158,4±5,8 мм рт. ст.; ДАД – 89,1±3,89 мм рт. ст.) не было обнаружено достоверных межгрупповых различий (рис. 2).

У 20 обследованных пациентов (27,3%) была выявлена диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии. У этой категории пациентов преобладает тяжелая форма НПДР (50%), легкая форма выявлена только у 10% (табл. 3).

Корреляционный анализ также показал высокую степень корреляции между наличием микроальбуминурии и тяжестью ДР (r=0,64).

Одной из задач исследования была оценка влияния терапии ингибиторами АПФ на развитие ДР. В качестве средства терапии артериальной гипертензии 43 пациента (58,9%) в постоянном режиме принимали препарат из группы ингибиторов АПФ (каптопил, эналоприл, периндоприл). Установлено, что у этой категории преобладает легкая стадия НПДР – 48,8%, частота тяжелой стадии составила 9,3%. Среди пациентов, не получавших данной терапии, частота развития легкой стадии НПДР составляла 23,3%, тяжелой – 30% (табл. 4).

Таким образом, полученные данные демонстрируют достоверную зависимость между наличием и тяжестью диабетической ретинопатии и уровнем поддержания углеводного обмена, определяемого по гликозилированному гемоглобину. Подтверждено влияние таких факторов как длительность диабета и в меньшей степени вид сахароснижающей терапии. Длительность артериальной гипертензии, по нашим данным, не ассоциирована с тяжестью ДР, однако подтверждено влияние контроля АД на течение ретинопатии. Данные наблюдения показали, что значительное повышение уровня общего холестерина (более 6 ммоль/л) является фактором, ухудшающим прогноз ретинопатии. Индекс массы тела не оказывает значительного влияния на развитие ДР. Наличие микроальбуминурии имеет высокую степень корреляции с появлением и прогрессированием диабетического поражения сетчатки. Результаты исследования продемонстрировали положительный эффект терапии ингибиторами АПФ на течение дибетической ретинопатии.

Литература

1. Klein R, Klein BEK et al. The Wisconsin epidemiologic study of Diabetic Retinopathy. II,III // Arch Ophthalmol – 1984 – Vol.102 – P.50-56.
2. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes // N.Eng.J.Med. - 1993 – Vol.329 - P.977-986.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // Lancet – 1998 – Vol.352 – P.837-853.
4. Henricsson M, Groop L, Heijl A. et al. Progression of retinopathy after change of treatment from oral antihyperglycemic agents to insulin in noninsulin dependent diabetes // Invest. Ophthalmol. – 1995 – Vol.36 - S482
5. Funatsu H,Yamashita H, Ohashi Y. Effect of rapid glicaemic control on progression of diabetic retinopathy // Jpn.J.Ophthalmol. – 1992 - Vol.36 - №3 – P.356-367.
6. Oksman P et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy according to type of treatment in type 2 diabetic patients // Invest. Ophthalmol. – 1995 – Vol.36 – S1000
7. Миленькая Т.М., Щербачева Л.Н., Терентьев В.С. Диабетическая ретинопатия: диагностика, лечение // Русский медицинский журнал – 2004 - Т.12 - №6 – С. 791-796
8. Donnelly R. Vascular complications of diabetes // Blackwell Publishing – 2005 – P.189-213.
9. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy: a clinical update // Diabetologia – 2002 – Vol.45 – P.1617-1634.
10. Балашевич ЛИ, Бржеский ВВ и др. Глазные проявления диабета // СпбМАПО – 2004 - С. 123-199.
11. Tovi J, Ingemansson SO, Engfeldt P. Insulin treatment of elderly type 2 diabetic patients: effect on retinopathy // Diabet Metab – 1998 – Vol.24 – P.442-447.
12. Chantelau E, Kohner EM. Why some cases of retinopathy worsen when diabetic control improves // British Medical Journal – 1998 – Vol.31 – P.1105-1106.
13. Klein R, Klein BE et al. The Wisconsin epidemiologic study of Diabetic Retinopathy. XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes // Ophthalmology -1998 – Vol.105 – P.1801-1815.
14. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M et al. Markers of insulin resistance are strong risk factors for the incidence of retinopathy in type 1 diabetes: findings from the EURODIAB PCS // Diabetes Care – 2001 – Vol.24 – P.284-289
15. Araki A, Ito H, Hattori A et al. Risk factors for development of retinopathy in elderly Japanese patients with diabetes mellitus // Diabetes Care – 1993 – Vol.16 - №8 – P.1184-1186.
16. Okuno G, Ohki A, Kawakami F, Tako H. Vascular complications in untreated diabetics with obesity during 18 year period // Diabetes Res Clin Practice – 1990 – Vol.10 - №1 – P.257-262.
17. Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The Wisconsin epidemiologic study of Diabetic Retinopathy // Arch. Intern. Med. – 1997 – Vol.157 - №6 – P.650-656.
18. Klein BE, Moss SE, Klein R et al. The Wisconsin epidemiologic study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate // Ophthalmology – 1991 – Vol.98 - №8 – P.1261-1265.
19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS Report №12 // Ophthalmology – 1991 – Vol.98 – P.823-833
20. Chew EY, Klein ML, Ferris FL et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudates in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22 // Arch Ophthalmol – 1996 – Vol.114 – P.1079-1084
21. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE (1993) The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy // Opthalmology - 1993 – Vol.100 – P.862-867
22. Torffit O, Agardh E, Agard CD. Albuminuria and associated medical risk factors: a cross-sectional study in 476 type 1 diabetic patients. Part 1 // Journal of Diabetic Complications - 1991 – Vol. 5 - №1 – P.23-28.
23. Stephenson JM, Fuller JH, Viberti GC, Sjolie A-K. Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: the EURODIAB IDDM Complication Study Group // Diabetologia – 1995 – Vol.38 – P. 599-603.
24. Chaturvedi N, Sjoelie AK, Stephenson JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // Lancet - 1998 – Vol.351 – P.28-31
25. UK Prospective Diabetes Study Gr. XII // Diabetes Medicine – 1994 – Vol.11 – P. 670-677.