

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ И ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ С МОРФОМЕТРИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЭНДОТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Юлдашева Н.М., Ильясов Ш.Ш.

Республиканский специализированный научно-практический центр
эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, г. Ташкент

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. 2-tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda diabetik retinopatiya (DR) og'irligi va glikirlangan gemoglobin darajasining shox parda endoteliysi morfometrik ko'rsatkichlari bilan o'zaro bog'liqligini baholash.

Materiallar va usullar. 2-tur qandli diabet bilan og'rigan 77 nafar bemor tekshirildi va ikki guruhga ajratildi: og'ir DR bo'lmaganlar ($n=56$) hamda preproliferativ yoki proliferativ DR bo'lganlar (PPDR/PDR; $n=21$). Guruhlar yosh va HbA1c darajasi bo'yicha taqqoslanuvchan edi. Spekulyar mikroskopiya yordamida endotelial hujayralar zichligi (CD), hujayralar maydonining variatsiya koeffitsiyenti (CV) va geksagonal hujayralar ulushi (HEX) aniqlandi; HEX bilan mustaqil bog'liqliklarni baholash uchun ko'p omilli chiziqli regressiya modeli (DR og'irligi, HbA1c, yosh, jins, katarakta mavjudligi) tuzildi.

Natijalar. Og'ir DR bo'lmagan va PPDR/PDR bo'lgan bemorlarda CD mos ravishda $2681,17 \pm 353,35$ va $2562,48 \pm 347,28$ hujayra/mm² ($p=0,253$), CV esa $33,20 \pm 3,65\%$ va $32,69 \pm 3,75\%$ bo'ldi ($p=0,801$). PPDR/PDRda geksagonal hujayralar ulushi statistik ahamiyatli darajada past bo'ldi: $49,40 \pm 6,28\%$ va $53,62 \pm 6,82\%$ ($p=0,014$). Ko'p omilli modelda PPDR/PDR HEXning 3,95 foiz punktga pasayishi bilan mustaqil bog'liq bo'ldi ($95\% \text{ IO } -7,43 \dots -0,46$; $p=0,027$), HbA1c darajasining har bir foiz punktga oshishi esa HEXning 0,73 foiz punktga pasayishi bilan bog'liq bo'ldi ($95\% \text{ IO } -1,45 \dots -0,002$; $p=0,049$).

Xulosa. 2-tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda DRning og'irroq bosqichlari CD va CV bo'yicha ahamiyatli farqlar bo'lmagan holda shox parda endoteliysi hujayra mozaikasi muntazamligining buzilishi (HEX pasayishi) bilan bog'liq. HEX eng informativ morfometrik ko'rsatkich bo'ldi; HbA1c bilan bog'liqlik chegaraviy xarakterga ega va kattaroq tanlovda tasdiqlanishi lozim.

Kalit so'zlar: 2-tur qandli diabet, diabetik retinopatiya, shox parda endoteliysi, spekulyar mikroskopiya, endotelial hujayralar zichligi, geksagonallik, HbA1c.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) сопровождается поражением различных структур глаза, причем изменения не ограничиваются сетчаткой и развитием диабетической ретинопатии (ДР). В последние годы

SUMMARY

Objective. To evaluate the association of diabetic retinopathy (DR) severity and glycated hemoglobin level with corneal endothelial morphometric parameters in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Materials and methods. Seventy-seven patients with T2DM were divided into two groups: without severe DR ($n=56$) and with preproliferative or proliferative DR (PPDR/PDR; $n=21$). The groups were comparable in age and HbA1c level. Endothelial cell density (CD), coefficient of variation of cell area (CV) and percentage of hexagonal cells (HEX) were assessed by specular microscopy; a multivariable linear regression model (DR severity, HbA1c, age, sex and cataract) was used to identify independent associations with HEX.

Results. In patients without severe DR and with PPDR/PDR, CD was 2681.17 ± 353.35 and 2562.48 ± 347.28 cells/mm² ($p=0.253$), and CV was $33.20 \pm 3.65\%$ and $32.69 \pm 3.75\%$ ($p=0.801$), respectively. HEX was significantly lower in PPDR/PDR: $49.40 \pm 6.28\%$ vs. $53.62 \pm 6.82\%$ ($p=0.014$). In the multivariable model, PPDR/PDR was independently associated with a 3.95 percentage point decrease in HEX ($95\% \text{ CI } -7.43 \text{ to } -0.46$; $p=0.027$), and each 1 percentage point increase in HbA1c with a 0.73 percentage point decrease in HEX ($95\% \text{ CI } -1.45 \text{ to } -0.002$; $p=0.049$).

Conclusions. More severe DR in patients with T2DM is associated with impaired regularity of the corneal endothelial mosaic (lower HEX), without significant differences in CD or CV. HEX was the most informative morphometric parameter; the association with HbA1c was borderline and requires confirmation in a larger sample.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, corneal endothelium, specular microscopy, endothelial cell density, hexagonality, HbA1c.

все больше внимания уделяется состоянию переднего отрезка глаза, в частности роговицы, поскольку хроническая гипергликемия может сопровождаться нарушением ее эпителиального, стромального и эн-

дотелиального гомеостаза. Особое значение имеет эндотелий роговицы – высокоспециализированный монослой клеток, обеспечивающий поддержание относительной дегидратации и прозрачности роговицы. Ограниченная способность эндотелиальных клеток человека к пролиферации делает этот клеточный слой потенциально уязвимым при длительном воздействии метаболических нарушений [1,7].

Спекулярная микроскопия позволяет неинвазивно оценивать количественные и морфологические характеристики эндотелия роговицы. Наиболее часто анализируются плотность эндотелиальных клеток (endothelial cell density – ECD/CD), коэффициент вариации площади клеток (coefficient of variation – CV) и процент гексагональных клеток (hexagonality – HEX). Снижение плотности клеток свидетельствует об уменьшении клеточного резерва эндотелия, увеличение CV отражает выраженность полимегатизма, тогда как снижение HEX характеризует нарушение нормальной регулярности клеточной мозаики и увеличение плеоморфизма.

Накопленные данные свидетельствуют о наличии морфологических изменений эндотелия роговицы при сахарном диабете. В метаанализе Zhang и соавт., включавшем 18 исследований, у пациентов с диабетом в целом выявлялись меньшая плотность эндотелиальных клеток и доля гексагональных клеток, а также более высокий коэффициент вариации по сравнению с лицами без диабета [7]. Эти результаты указывают на то, что диабетическое поражение роговицы может проявляться не только потерей эндотелиальных клеток, но и изменением их формы и размеров.

В крупном исследовании пациентов с СД2 также оценивалась взаимосвязь состояния эндотелия с возрастом, длительностью заболевания и уровнем HbA1c. Авторы выявили различия эндотелиальной морфологии между пациентами с СД2 и лицами без диабета, что подтверждает потенциальное значение хронической гипергликемии в формировании структурных изменений роговицы [4]. Мета-регрессионный анализ, опубликованный в 2022 году, дополнительно подтвердил наличие изменений плотности эндотелия и пахиметрических параметров при диабете, хотя выраженность этих изменений может зависеть от типа диабета, возраста и продолжительности заболевания [1].

Особый интерес представляет вопрос о том, связаны ли изменения эндотелия роговицы с тяжестью диабетической ретинопатии. ДР является одним из наиболее характерных проявлений диабетической микроангиопатии, поэтому можно предполагать наличие взаимосвязи между выраженностью ретинального поражения и изменениями других структур глаза. Однако результаты современных исследований по данному вопросу неоднозначны. Jha и соавт. исследовали центральную толщину роговицы, ECD, CV и HEX у пациентов с СД2 с различной тяжестью

ДР и выявили изменения эндотелиальных параметров, связанные с выраженностью ретинопатии [3]. В то же время в исследовании, опубликованном в *BMC Ophthalmology* в 2022 году, существенных различий основных параметров эндотелия между пациентами с ДР и без нее обнаружено не было, хотя была установлена связь CV с длительностью сахарного диабета [5].

Не менее дискуссионным остается влияние гликемического контроля. В исследовании 2024 года у пациентов с СД2 была выявлена статистически значимо меньшая доля гексагональных эндотелиальных клеток по сравнению с лицами без диабета, причем HEX отрицательно коррелировал с уровнем глюкозы крови. При этом достоверной связи гексагональности с тяжестью ДР в данной работе установлено не было [2]. Другие современные исследования также показывают, что среди различных морфометрических характеристик эндотелия именно показатели клеточной морфологии могут быть информативными при оценке диабетических изменений роговицы [2,6].

Таким образом, имеющиеся данные подтверждают наличие изменений эндотелия роговицы при СД2, однако вопрос о взаимосвязи этих изменений одновременно с тяжестью диабетической ретинопатии и состоянием гликемического контроля остается окончательно не решенным. Различия результатов отдельных исследований могут быть обусловлены характеристиками исследуемых популяций, продолжительностью диабета, уровнем метаболического контроля, стадией ДР и используемыми методами статистического анализа. Комплексная оценка ECD/CD, CV и HEX в сопоставлении с тяжестью ДР и уровнем HbA1c может позволить уточнить характер изменений эндотелия роговицы при СД2.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь тяжести диабетической ретинопатии и уровня гликированного гемоглобина с морфометрическими показателями эндотелия роговицы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное клиническое исследование 77 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), обследованных в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова. В настоящей работе анализировали взаимосвязь тяжести диабетической ретинопатии (ДР) и состояния гликемического контроля с морфометрическими характеристиками эндотелия роговицы.

С учетом цели исследования пациентов распределили на две группы в зависимости от выраженности диабетических изменений сетчатки. В 1-ю группу вошли 56 пациентов без тяжелых стадий ДР; в нее были объединены пациенты без выраженной диабетической ретинопатии, с диабетической ангиопатией сетчатки и непролиферативной диабетической ретинопатией. 2-ю группу составил 21 пациент с более тя-

желым поражением сетчатки – препролиферативной или пролиферативной диабетической ретинопатией. Такое объединение позволило провести сравнительную оценку морфометрии эндотелия при различной выраженности диабетического поражения сетчатки без чрезмерного дробления относительно небольшой выборки на отдельные клинические подгруппы.

Средний возраст пациентов 1-й группы составил $56,64 \pm 10,39$ года, во 2-й группе – $57,90 \pm 13,19$ года; статистически значимого различия между группами не выявлено ($p = 0,575$). Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) также был сопоставим и составлял соответственно $10,37 \pm 2,24\%$ и $10,31 \pm 1,93\%$ ($p = 0,982$). Таким образом, сравниваемые группы существенно не различались по возрасту и среднему уровню HbA1c, что было важно при последующей оценке морфометрических характеристик эндотелия роговицы.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визиометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, тонометрию и исследование глазного дна. Степень диабетических изменений сетчатки определяли на основании данных офтальмологического обследования. Состояние углеводного обмена оценивали по уровню HbA1c, который использовали в качестве количественного показателя длительного гликемического контроля.

Морфометрическое исследование эндотелия роговицы проводили методом specularной микроскопии. В соответствии с данными исходной базы анализировали три основных параметра: плотность эндотелиальных клеток (cell density – CD, клеток/мм²), коэффициент вариации площади клеток (coefficient of variation – CV, %) и долю гексагональных клеток (hexagonality – HEX, %). CD использовали для количественной оценки клеточного резерва эндотелия; CV – как показатель вариабельности размеров эндотелиальных клеток (полимегати́зма); HEX – для

характеристики регулярности клеточной мозаики и степени плеоморфизма эндотелия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошли 77 пациентов с СД2. После усреднения показателей правого и левого глаза на уровне пациента 56 больных составили группу без тяжелой диабетической ретинопатии, а 21 пациент – группу с препролиферативной или пролиферативной ДР. Группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст составил $56,64 \pm 10,39$ года и $57,90 \pm 13,19$ года соответственно ($p = 0,575$ по критерию Манна–Уитни).

Средний уровень HbA1c также практически не различался между группами и составил $10,38 \pm 2,23\%$ у пациентов без тяжелой ДР и $10,31 \pm 1,93\%$ при ППДР/ПДР ($p=0,950$). Следовательно, обнаруженные далее различия морфологии эндотелия нельзя объяснить простой разницей среднего уровня HbA1c между двумя группами.

При анализе плотности эндотелиальных клеток выявлена тенденция к ее снижению по мере увеличения тяжести диабетического поражения сетчатки. Средняя CD у пациентов без тяжелой ДР составляла $2681,17 \pm 353,35$ клеток/мм², тогда как при ППДР/ПДР – $2562,48 \pm 347,28$ клеток/мм². Разница составила около 119 клеток/мм², однако статистической значимости не достигла ($p = 0,253$).

Коэффициент вариации площади эндотелиальных клеток также существенно не различался: $33,20 \pm 3,65\%$ в первой группе против $32,69 \pm 3,75\%$ во второй ($p = 0,801$). Таким образом, в нашей выборке увеличение тяжести ДР не сопровождалось статистически подтвержденным усилением полимегати́зма.

Наиболее отчетливые изменения были выявлены при анализе гексагональности эндотелиальных клеток (HEX). У пациентов без тяжелой ДР доля гексагональных клеток составляла $53,62 \pm 6,82\%$, тогда как при ППДР/ПДР она снижалась до $49,40 \pm 6,28\%$. Различия составило около 4,2 процентного пункта и было статистически значимым ($p = 0,014$).

Клинико-лабораторные и морфометрические показатели эндотелия роговицы в зависимости от тяжести диабетической ретинопатии

Показатель	Без тяжелой ДР, n=56	ППДР/ПДР, n=21	p
Возраст, годы	$56,64 \pm 10,39$	$57,90 \pm 13,19$	0,575
HbA1c, %	$10,38 \pm 2,23$	$10,31 \pm 1,93$	0,950
CD, клеток/мм ²	$2681,17 \pm 353,35$	$2562,48 \pm 347,28$	0,253
CV, %	$33,20 \pm 3,65$	$32,69 \pm 3,75$	0,801
HEX, %	$53,62 \pm 6,82$	$49,40 \pm 6,28$	0,014

Полученный результат представляет интерес, поскольку межгрупповые различия проявились преимущественно не в количестве эндотелиальных клеток, а в характеристике их морфологической организации. Снижение HEX отражает уменьшение доли клеток правильной гексагональной формы и, соответственно, увеличение плеоморфизма эндотелиальной мозаики. При этом отсутствие статистически значимых

различий CD показывает, что более выраженная морфологическая перестройка эндотелия в исследуемой выборке не сопровождалась столь же отчетливой потерей его клеточной плотности.

Такая особенность в целом согласуется с представлением о неоднородности эндотелиальных изменений при сахарном диабете. Метаанализ Zhang и соавт. показал, что при диабете могут изменяться как

ECD, так и CV и HEX, однако величина эффекта различается между исследованиями [1]. Это важно для интерпретации наших результатов: отсутствие значимого различия CD не исключает наличия структурной перестройки эндотелия, которая в данном случае более отчетливо проявилась через изменение формы клеток.

Особенно важно было определить, сохраняется ли обнаруженная связь после учета других факторов. Поэтому дополнительно была построена многофакторная линейная регрессионная модель, в которой HEX использовали как зависимую переменную, а тяжесть ДР, HbA1c, возраст, пол и наличие катаракты – как независимые факторы.

После одновременного учета этих переменных наличие ППДР/ПДР сохраняло статистически значимую отрицательную связь с HEX: скорректированный коэффициент составил $\beta = -3,95$ процентного пункта (95% ДИ от $-7,43$ до $-0,46$; $p = 0,027$). Иными словами, при прочих равных условиях более тяжелая ДР была ассоциирована приблизительно с четырехпроцентным уменьшением доли гексагональных клеток.

Интересный результат получен и в отношении гликемического контроля. Повышение HbA1c на каждый 1 процентный пункт было ассоциировано со снижением HEX в среднем на 0,73 процентного пункта ($\beta = -0,73$; 95% ДИ от $-1,45$ до $-0,002$; $p = 0,049$) после учета остальных факторов модели. Результат находится непосредственно у границы принятого уровня статистической значимости, поэтому его следует интерпретировать осторожно, однако направление ассоциации соответствует предполагаемому неблагоприятному влиянию хронической гипергликемии на состояние эндотелия.

При этом наличие катаракты в многофакторной модели не было независимо связано с HEX ($\beta = -0,84$; $p = 0,634$). Это важное наблюдение для нашей работы, поскольку исследуемая база включает пациентов как с катарактой, так и без нее. Сохранение связи тяжелой ДР с HEX после статистического учета наличия катаракты уменьшает вероятность того, что обнаруженное различие объясняется исключительно составом этих двух исходных выборок.

В современной литературе данные о связи эндотелия роговицы с выраженностью ДР остаются неоднозначными. В одних исследованиях более тяжелые стадии диабетической ретинопатии сопровождались более выраженными изменениями морфометрических характеристик эндотелия [3], тогда как в других четкой зависимости основных эндотелиальных показателей от стадии ДР обнаружено не было [2,5]. Именно поэтому полученный нами результат по HEX представляет интерес: ассоциация с тяжестью ДР сохранялась не только при простом межгрупповом сравнении, но и после учета HbA1c, возраста, пола и наличия катаракты.

Вместе с тем результаты не позволяют утверждать, что прогрессирование ДР непосредственно вызывает снижение HEX. Исследование имеет наблюдательный характер, а диабетическая ретинопатия и изменения эндотелия роговицы могут представлять различные проявления длительного системного метаболического воздействия СД2. Поэтому корректнее рассматривать уменьшение HEX как ассоциированный с тяжестью ДР морфометрический признак, а не как следствие ретинопатии.

В совокупности полученные данные показывают, что при оценке состояния роговицы у пациентов с СД2 информативным может быть не только абсолютное количество эндотелиальных клеток. Изменение регулярности клеточной мозаики, характеризующее HEX, в нашей выборке оказалось более чувствительным показателем, чем CD и CV, и было связано как с тяжестью диабетического поражения сетчатки, так и, погранично, с уровнем HbA1c.

ВЫВОДЫ

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа более тяжелые стадии диабетической ретинопатии ассоциировались с изменением морфологии эндотелия роговицы. Доля гексагональных эндотелиальных клеток (HEX) при препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии составила $49,40 \pm 6,28\%$ по сравнению с $53,62 \pm 6,82\%$ у пациентов без тяжелой ДР ($p = 0,014$). При этом статистически значимых межгрупповых различий плотности эндотелиальных клеток (CD) и коэффициента вариации их площади (CV) не выявлено.

В многофакторном анализе связь тяжести диабетической ретинопатии с уменьшением HEX сохранялась после учета возраста, пола, уровня HbA1c и наличия катаракты. Наличие ППДР/ПДР было независимо ассоциировано со снижением доли гексагональных клеток примерно на 3,95 процентного пункта (95% ДИ: $-7,43 \dots -0,46$; $p = 0,027$). Это позволяет рассматривать изменение клеточной геометрии эндотелия как один из морфометрических признаков, ассоциированных с выраженностью диабетического поражения глаза.

Более высокий уровень HbA1c также был связан со снижением HEX: увеличение HbA1c на 1 процентный пункт соответствовало уменьшению доли гексагональных клеток примерно на 0,73 процентного пункта после учета других факторов (95% ДИ: $-1,45 \dots -0,002$; $p = 0,049$). Пограничная статистическая значимость данного результата требует осторожной интерпретации и подтверждения на большей выборке.

Таким образом, в исследованной выборке HEX оказался более информативным морфометрическим показателем эндотелиальных изменений, чем CD и CV. Полученные результаты указывают на целесообразность комплексной оценки не только плотности эндотелиальных клеток, но и параметров их морфологии у пациентов с СД2, особенно при выраженной

диабетической ретинопатии и неудовлетворительном гликемическом контроле.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова за содействие в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amador-Muñoz D.P., Conforti V., Matheus L.M., Molano-Gonzalez N., Payán-Gómez C. Diabetes Mellitus Type 1 has a Higher Impact on Corneal Endothelial Cell Density and Pachymetry than Diabetes Mellitus Type 2, Independent of Age: A Meta-Regression Model. *Cornea*. 2022;41(8):965–973. doi: 10.1097/ICO.0000000000002841.
2. Firdous M., Ullah S., Shah M., Qayyum S., Ansari M.H., Aziz A. Comparison of corneal endothelial cell morphology in type-2 diabetes and nondiabetics. *Oman Journal of Ophthalmology*. 2024;17(3):362–365. doi: 10.4103/ojo.ojo_80_24.
3. Jha A., Verma A., Alagorie A.R. Association of severity of diabetic retinopathy with corneal endothelial and thickness changes in patients with diabetes mellitus. *Eye (Lond)*. 2022;36(6):1202–1208. doi: 10.1038/s41433-021-01606-x.
4. Kim Y.J., Kim T.G. The effects of type 2 diabetes mellitus on the corneal endothelium and central corneal thickness. *Scientific Reports*. 2021;11(1):8324. doi: 10.1038/s41598-021-87896-3.
5. Mortazavi S.A.A., Akhlaghi M., Dehghani A., Pourazizi M., Malekhamadi M., Fazel M., Tavakoli M., Noorshargh P. Diabetic retinopathy and corneal endothelial parameters: an analytical cross-sectional study. *BMC Ophthalmology*. 2022;22:427. doi: 10.1186/s12886-022-02667-6.
6. Pandey S., Singh A., Vannadil H., Agrawal M. Corneal parameters in diabetics versus non-diabetics and correlation with various blood sugar parameters. *Romanian Journal of Ophthalmology*. 2024;68(2):128–134. doi: 10.22336/rjo.2024.24.
7. Zhang K., Zhao L., Zhu C., Nan W., Ding X., Dong Y., Zhao M. The effect of diabetes on corneal endothelium: a meta-analysis. *BMC Ophthalmology*. 2021;21(1):78. doi: 10.1186/s12886-020-01785-3.