

УДК 617.735-002.036:616.379-008.64-07.084

Биховець М.Ю.<sup>1</sup>, Риков С.О.<sup>1</sup>, Натрус Л.В.<sup>2</sup><sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна<sup>2</sup> Науково-дослідний інститут експериментальної та клінічної медицини

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Роль метаболічних порушень і генотипу в розвитку діабетичної ретинопатії (огляд літератури)

**Резюме.** В огляді літератури обґрунтована необхідність вивчення чинників, що обумовлюють порушення метаболічного стану організму: загальної дієти, окремих харчових продуктів, вмісту і спектра жирних кислот (ЖК) у раціоні — у порівнянні з впливом генома, способу життя, фізичної активності тощо в розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу. Розглядається механізм впливу фізичних навантажень на рівень глюкози в крові, механізми та ефективність її поглинання тканинами, оскільки вправі можуть стимулювати молекулярні сигнальні шляхи, що сприяють транспортванню глюкози в клітину. Цікавими є дослідження інших факторів способу життя, які сприяють розвитку ЦД-2. В огляді наведені дані кількох широкомасштабних епідеміологічних досліджень та мета-аналізів про асоціацію генома та його реплікації для визначення додаткових локусів схильності для ЦД 2-го типу й підкреслюється, що генетична схильність може синергічно взаємодіяти з харчовими особливостями при визначенні ризику ЦД. Автори огляду вважають, що вивчення спроможності кожного організму переносити до клітин ЖК у формі ліпідів із урахуванням генетичної здатності активного поглинання клітиною ЖК і вмісту ЖК у складі раціону харчування як основи раціональної дієтотерапії хворих із ЦД-2 є актуальним і може стати патогенетичною основою профілактики мікросудинних ускладнень, перш за все ДР, а також важливим елементом персоналізованої терапії ДР у хворих на ЦД 2-го типу.

**Ключові слова:** порушення метаболізму; цукровий діабет; дієта; генетичні дослідження; фактори ризику

За визначенням ВООЗ, цукровий діабет (ЦД) є глобальною медико-соціальною проблемою. Тому вирішення питань, пов'язаних із ЦД, належить до першочергових завдань національних систем охорони здоров'я. Це обумовлене не лише зростанням кількості хворих на ЦД, а й надзвичайно високим відсотком розвитку його ускладнень, які призводять до втрати працездатності, інвалідизації та смертності в цієї категорії хворих. В Україні щорічно кількість хворих на ЦД збільшується на 5–7 % [12, 47]. Відсутність профілактики ускладнень, своєчасних лікарських підходів, дієти тощо призводить до погіршення стану, прогресування гіперглікемії та розвитку ускладнень [3]. Розвиток пізніх ускладнень обумовлює суттєве зниження якості життя, втрату працездатності, зменшення тривалості життя на 10–30 %, підвищення смертності хворих у 2–3 рази та значні витрати бюджету країн на лікування таких пацієнтів [47].

Діабетична ретинопатія (ДР) — це ускладнення цукрового діабету, яке зустрічається найбільш часто і залишається провідною причиною втрати зору в усьому світі [1, 14]. Етіологію і патогенез ДР вивчають протягом півстоліття, але досі бракує ефективних терапевтичних схем успішної корекції патологічного стану та запобігання його погіршенню й прогресуванню [20, 45].

ДР розглядається як наслідок патологічних змін у мікросудинному руслі центральної артерії сітківки у хворих на ЦД. Більш серйозним ускладненням, яке може виникнути на будь-якій стадії хвороби, є макулопатія, що призводить до зниження центрального зору [4, 5].

Дослідження щодо особливостей ДР у хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2Т) [9] показали, що в більшості (2/3) хворих із ЦД 2-го типу мала місце ДР. Серед хворих із ДР частота зустрічальності непроліферативної ДР (ДНПР) та проліферативної ДР (ДПР) співвідносилися

© «Архів офтальмології України» / «Архив офтальмологии Украины» / «Archive Of Ukrainian Ophthalmology» («Arhiv oftal'mologij Ukraini»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Риков Сергій Олександрович, доктор медичних наук, професор, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: S. Rykov, MD, PhD, Professor, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

як 1 : 1; хворі з ДПР від загальної кількості обстежених склали понад 20 %. У цьому дослідженні серед даної категорії хворих переважали жінки. Зростання тривалості ЦД 2-го типу у групах хворих (на три роки) указувало на послідовність розвитку патологічного процесу. З'ясовано, що в середньому через 5 років у хворих на ЦД 2-го типу ретинопатії ще немає, тоді як через 8 років виявляються ознаки ДНПР, а через 11 років — ДПР. Гострота зору у хворих по групах поступово знижалася, тоді як внутрішньоочний тиск підвищувався, особливо у хворих з ДР. ДНПР, а більшою мірою ДПР характеризувалася потовщенням сітківки ока, що реалізувалося внаслідок розвитку патологічних процесів та прогресування її набряку [9].

За даними інших авторів [13], при вивченні динаміки поширеності ДР у дорослих хворих на ЦД були враховані: тип і тривалість захворювання, стать і вік хворих, місце їх проживання (місто, село), ступінь компенсації вуглеводного обміну, а також оцінені абсолютний і відносний ризик розвитку ДР. Загальне число обстежених хворих, включених у проспективне дослідження, становило 2103 особи (ЦД 1-го типу — 861, ЦД 2-го типу — 1242). Обстеження хворих включало: антропометричні дані (ріст, маса тіла), визначення артеріального тиску (АТ), глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), біохімічний аналіз крові (креатинін, сечовина, загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди); визначення мікроальбумінурії (МАУ), реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) у спокої; консультацію офтальмолога. Поширеність усіх стадій діабетичної ретинопатії вірогідно вища при ЦД 1-го типу, ніж при ЦД2Т. Поширеність діабетичної ретинопатії зростає зі збільшенням тривалості ЦД, досягаючи максимального значення (89,1 %) за наявності ЦД 1-го типу понад 20 років і 67,4 % за наявності ЦД2Т протягом 15–20 років. При вивченні ризику розвитку ДР у дорослих хворих на ЦД статистично значуща позитивна кореляція ДР отримана з тривалістю діабету, віком хворих, рівнями HbA1c, САТ і ДАТ, наявністю МАУ. Статистично значуща позитивна асоціація ступеня розвитку ДР встановлена з тяжкістю діабетичної нефропатії [13].

Отже, незважаючи на підвищення ефективності лікувально-діагностичної допомоги хворим, залишається низка проблем у своєчасній і якісній діагностиці мікросудинних ускладнень та застосуванні профілактичних заходів, спрямованих на запобігання їх прогресуванню [7, 11, 12].

Дослідження патогенезу ДР продовжуються, постійно з'являються нові дані про клінічні ознаки захворювання, фактори ризику, особливості патології сітківки. Деякі з них виявилися досить прогресивними в розумінні патогенезу й привели до створення нових терапевтичних методів. На основі експериментальних робіт та спостережень уже пропонуються для практичного застосування нові методи лікування різних форм ДР, наприклад введення стероїдів та судинних ендотеліальних інгібіторів фактора росту для лікування діабетичного макулярного набряку, але до 50 % пацієнтів не реагують на такі втручання [45]. Крім того, для більшості пацієнтів із проліферативною формою ДР

основною терапією залишається лазерна коагуляція, незважаючи на те, що за своєю природою це деструктивна процедура.

І хоча були досягнуті значні успіхи в клінічній та експериментальній офтальмології, як і раніше, існує нагальна необхідність кращого розуміння основних механізмів, які дозволяють розробляти надійні засоби для виявлення пацієнтів із високим ризиком розвитку ДР, а також для своєчасного ефективного втручання, перш ніж відбудеться погіршення та втрата зору [45].

*Характер та частота розвитку ДР у хворих на ЦД знаходяться в прямій залежності від тривалості перебігу й зумовлені особливостями патогенезу цього захворювання.*

Останніми десятиліттями при дослідженні механізмів взаємодії між ожирінням, розвитком інсулінової резистентності і ЦД2Т, власне, як і інших, асоційованих із ними захворювань, був зроблений цілий ряд відкриттів, які сприяли створенню нової концепції патогенезу ЦД2Т, у якій пріоритетне значення має ожиріння як провідний фактор ризику виникнення інсулінової резистентності й ЦД2Т. У першу чергу, це встановлення того факту, що ожиріння є захворюванням, в основі якого лежить низькоінтенсивне хронічне субклінічне системне запалення. Саме низькоградієнтне запалення вважають тим станом, при якому виникає інсулінорезистентність, що є предиктором розвитку ЦД2Т [35].

Надмірне ожиріння є основним фактором ризику діабету, і збереження нормальної маси тіла та уникнення збільшення ваги в дорослому віці є наріжним каменем у профілактиці діабету [28]. Але, незалежно від маси тіла, при визначенні ризику діабету більш важливим фактором, ніж кількість, є якість або тип харчового жиру та вуглеводів [16]. Більше споживання кави, цільного зерна, фруктів і горіхів пов'язане з меншим ризиком цукрового діабету, тоді як регулярне споживання рафінованих зерен, червоного та переробленого м'яса та підсолоджених напоїв, включаючи фруктові соки, пов'язане з підвищеним ризиком, навіть після коригування індексу маси тіла.

Бік о бік із порушенням характеру харчування, яке призводить до розвитку ожиріння, вивчаються інші фактори ризику ЦД2Т [36]. Епідеміологічні докази були зібрані у США у трьох великих когорт медичних працівників, які надали важливу інформацію про роль загальної дієти, окремих харчових продуктів та поживних речовин, генома, способу життя, фізичної активності тощо в розвитку ЦД2Т [16].

Не менш цікавими є дослідження інших факторів способу життя, які сприяють розвитку ЦД2Т. Виявлено, що жінки, які працювали протягом тривалого періоду на позмінній роботі, мали більш високий ризик розвитку ЦД2Т порівняно з жінками, які не змінювали режим роботи. Таку тенденцію можна пояснити потенційною дерегуляцією глюкози через порушення функції сну [33]. Виявлена пряма залежність між тривалістю робочої зміни та ризиком ЦД2Т, а частина випадків була опосередкована збільшенням ваги. Тривалість добового сну була пов'язана із зростанням ризику захворюваності на цукровий діабет. Підвищували

ризик захворювання довгі (понад 9 годин на добу) або короткі (менше 5 годин на добу) періоди сну [17]. Крім того, зниження рівня секреції мелатоніну, індикатора порушення сну, було самостійно пов'язане з більш високим ризиком розвитку ЦД2Т [29]. Існує припущення, що хропіння підвищує резистентність до інсуліну, і це є сильним фактором ризику формування ЦД2Т та серцево-судинних захворювань [15].

У роботі [16] автори посилаються на дослідження, у яких ризик розвитку ЦД2Т підвищується за рахунок факторів, пов'язаних зі здоров'ям, таких як: прийом пероральних контрацептивів, антигіпертензивних ліків, антидепресантів, синдром підвищеної тривожності, низький рівень бікарбонатів плазми — як біомаркер метаболічного ацидозу, сімейний анамнез та етнічні особливості. Виявлено, що ризик діабету помітно вищий серед азіатів, латиноамериканців та представників негроїдної раси, ніж серед європейців, до і після врахування розбіжностей в ІМТ. Збільшення маси особливо небезпечно для азіатів [16].

Заслужують на увагу дослідження впливу фізичних навантажень на рівень в крові глюкози, ефективності та механізмів її поглинання тканинами [40]. Відзначено, що фізичні вправи як важливий елемент профілактики та лікування цукрового діабету мають швидкий або тривалий вплив на транспорт глюкози та пов'язані з ним запальні сигнальні шляхи. Вправи можуть стимулювати молекулярні сигнальні шляхи, що сприяють транспортуванню глюкози в клітину.

Крім того, фізичні вправи можуть модулювати запальні процеси, впливаючи на специфічні сигнальні шляхи, які можуть перешкоджати сигнальним шляхам, що сприяють поглинанню глюкози [40]. Особливе значення в цьому механізмі автори надають регуляції обміну в адипоцитах за рахунок адипонектину. Адипонектин, який в основному виділяється білою жировою тканиною, є ключовим гравцем у метаболізмі глюкози, принаймні у гризунів, тоді як його відповідальність у людей є дещо менш зрозумілою. Секретований адипонектин зв'язується з його рецепторами *AdipoR1* і *AdipoR2* і активує активатори протеїнкіназ — *AMPK*, *p38 MAPK* і пероксисомний проліфератор-активованний рецептор  $\alpha$  (*PPAR- $\alpha$* ) після вивільнення адаптованого протеїну-1 (*APPL1*) у скелетних м'язах та печінці [23]. У результаті адипонектин позитивно впливає на обмін речовин, збільшуючи окислення жирних кислот та поглинання глюкози в м'язах. Крім того, він відіграє вирішальну роль у перехресті між різними тканинами, чутливими до інсуліну [48]. Рівень адипонектину знижується у хворих на цукровий діабет, а низький рівень адипонектину пов'язаний з інсулінорезистентністю та ожирінням [23]. Останні дослідження на мишах показали, що агоністи фармакологічного адипонектину покращують чутливість до інсуліну [32].

Автори [40] також вивчали молекулярні механізми, що лежать в основі поглинання глюкози, та пов'язані з ними шляхи сигналізації після інтенсивних та тривалих фізичних навантажень, оскільки збільшений ризик ЦД2Т ґрунтується на дефектах сигналізації інсуліну, пов'язаній з цим секреції інсуліну та на запаленні. Ін-

сулінорезистентний стан також асоціюється зі змінами в імунологічному та гормональному перехресних розладах, що включають інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) або адипонектин. Ці цитокіни й адипокіни є частиною запальних процесів та імунозахисту, а також можуть впливати на молекулярні сигнальні шляхи, що модулюють поглинання глюкози. Показано, що поведінкова активність, а також неструктуровані фізичні навантаження позитивно впливають на запальні процеси, що супроводжувалося поліпшенням поглинання глюкози [35].

Доведено, що в умовах відпочинку інсулін регулює транспортування глюкози в м'яз через активацію сигнального каскаду білка. Після зв'язування інсуліну з його рецептором рецептор інсуліну автофосфорилується. Субстрат інсулінового рецептора-1 (IRS-1) зв'язується з фосфорильованими залишками тирозину рецептора інсуліну й згодом фосфорилується тирозинкіназою рецептора інсуліну. У пацієнтів із ЦД2Т, незважаючи на нормальну кількість транспортувальників *GLUT4* [41], інсулін взагалі не здатний викликати адекватну сигналізацію, яка оцінюється за допомогою фосфорилування тирозину IRS-1 та транслокації *GLUT4* до клітинної мембрани. Фізичне навантаження активізує сигнальні шляхи інсуліну, полегшуючи експресію *GLUT4* та транслокацію до клітинної мембрани [41, 49].

Зміни концентрації кальцію в клітинах скелетних м'язів призводять до активації сигнальних каскадів, які впливають на метаболізм клітин, включаючи поглинання глюкози [34]. При цукровому діабеті порушується кальційзалежний шлях передачі сигналу, а потім поглинання глюкози. Геномні дослідження метилування ДНК показали, що першого ступеня родичі хворих на ЦД також схильні до метилування ДНК генів, що кодують білки, задіяні в кальційзалежній сигналізації, порівняно зі здоровими особами. Проте метилування ДНК знизилося через 6 місяців велосипедного та аеробного регулярного фізичного навантаження [31]. Таким чином, літературні дані вказують на високу ефективність інтенсивних фізичних вправ, що визначають метаболічне покращання. Проте для більш повного розуміння молекулярних механізмів, що сприяють поліпшенню метаболізму, необхідно провести подальші дослідження [40].

Головними фізіологічними регуляторами складу жирних кислот (ЖК) у плазмі є гормони: інсулін, адреналін і лептин. Після кожного прийому їжі рівень ЖК в плазмі знижується, тому що інсулін пригнічує ліполіз у жирових клітинах. В умовах інсулінової резистентності в жировій тканині прискорюється ліполіз і печінка починає активно синтезувати ЖК, тригліцериди.

Серед інших важливих функцій лептину — утримання тригліцеридів в адипоцитах і захист інших органів (судин, печінки, м'язів та ін.) від накопичення жиру. Лептин активує перенесення ЖК через мембрану мітохондрій і стимулює їх утилізацію —  $\beta$ -окислення. Хронічні стреси, гіперглікемія, гіподинамія викликають резистентність до лептину, відповідно, збільшення кількості ЖК і їх хронічне підвищення.

Глюкокортикоїди, соматотропний гормон, тиреоїдні гормони також підсилюють ліполіз в адипоцитах і підвищують рівень ЖК в крові, але процес поглинання ЖК клітиною проходить диференційовано. У клітинах вибірково активується синтез білків-транспортів ЖК від мембрани в цитозоль. Оскільки в цитоплазмі рівень ЖК низький, вони відразу починають окислюватися і реципрокно інгібують окиснення глюкози. Таким чином, оцінка обміну ЖК може відображати реактивні зміни, але в той же час віддзеркалює ефективність механізмів регуляції метаболізму ЖК — одного з важливих компонентів ліпідного обміну.

Проведення геномних досліджень у групах хворих на ЦД2Т значною мірою сприяло відкриттю нових генетичних локусів [8] для ЦД2Т та інших метаболічних ознак, хоча виявлені загальні варіанти пояснюють лише невелику частку схильності до діабету. Сьогодні пошук у цьому напрямку активно продовжується [2, 6, 8, 10, 21]. Взагалі, ці дослідження забезпечили переконливі епідеміологічні докази того, що здорова дієта разом із регулярною фізичною активністю, підтримання здорової ваги, помірне споживання алкоголю, уникнення сидячого способу життя та куріння запобігатимуть формуванню ЦД2Т у більшості випадків [16].

Останнім часом більше уваги приділяється вивченню геномного впливу на розвиток ЦД2Т. Як ми вже вказували, є докази тому, що збільшення маси особливо небезпечне для азіатів. Дослідники вказують, що зворотний зв'язок здорової дієти з ризиком ЦД2Т більш сильний для азіатів, латиноамериканців та представників негроїдної раси, ніж для європейців [43].

Ми ознайомилися з результатами широкомасштабних епідеміологічних досліджень, які були оприлюднені протягом 2007–2009 років, і метааналізів даних про асоціацію генома та його реплікації для визначення додаткових локусів сприйнятливості до цукрового діабету 2-го типу [30].

У дослідженні Genome-wide association (GWA), у якому поєднані три сканування GWA, що включають 10 128 зразків та здійснення великомасштабної реплікації до 79 792 додаткових зразків, було виявлено шість додаткових локусів із генома людини, які, мабуть, містять генетичні варіанти, які впливають на сприйнятливості до ЦД2Т. Результати ілюструють значення подальших досліджень для отримання інформації про успадкування патогенетичних шляхів розвитку ЦД2Т. У дослідженні [37] оцінка генетичного ризику (GRS) була розрахована на основі 10 поліморфізмів у 9 локусах у 2809 пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та в 3501 здорового учасника епіднагляду європейського походження. GRS поєднує інформацію з кількох генетичних варіантів, може бути корисним для виявлення підгруп з особливо високим ризиком цукрового діабету 2-го типу. Дослідження зосереджувалося лише на особах європейського походження. Чи асоціюється GRS з цукровим діабетом 2-го типу в інших етнічних групах, залишається невідомим.

Автори ще одного GWA [42] проаналізували 386 731 загальний однонуклеотидний поліморфізм (SNP) у 1464 пацієнтів із ЦД2Т та в 1467 пробах контрольної

групи, кожен із яких був охарактеризований показниками обміну глюкози, ліпідів, ожиріння та артеріального тиску. За рахунок великої кількості співавторів дослідження були ідентифіковані та підтверджені три локуси, пов'язані з ЦД2Т, у некодуючій ділянці генів CDKN2A та CDKN2B, в інtronі IGF2BP2 та інtronі CDKAL1. Автори виявили та підтвердили зв'язок SNP в інtronі регуляторного білка глюкокінази (GCKR) із рівнем сироваткових тригліцеридів. Відкриття асоційованих варіантів у непідтверджених генах та зовнішніх ділянках кодування свідчить про здатність подібних геномних досліджень виявляти (або передбачати) потенційно важливі ділянки генів, що можуть мати відношення до патогенезу загальних захворювань.

Дослідження [27] спрямоване на оцінку прогностичної ефективності моделей генетичного ризику на основі локусів, що були ідентифіковані та/або підтверджені в усіх дослідженнях генома при цукровому діабеті 2-го типу. Попередній пошук літературних даних авторами здійснювався в електронних базах бібліотек PubMed/MEDLINE та EMBASE до квітня 2012 р. Потім були опубліковані дані про моделі ризику, що стосуються прогнозування ЦД2Т і ґрунтуються на геномних асоціаціях (GRM). Результати GRM показали низьку прогностичну ефективність щодо ризику ЦД2Т, незалежно від дизайну дослідження, раси/етнічності учасників та кількості включених генетичних маркерів. Більше того, додавання маркерів асоціації геномів у традиційні моделі ризику мало покращило прогнозну ефективність. Цей систематичний огляд демонструє, що сукупний показник генетичного ризику не дає додаткового прогнозування щодо ЦД2Т, за винятком традиційних факторів ризику діабету.

У той же час автори [26] підкреслюють, що ЦД2Т — багатофакторне захворювання, у якому екологічні тригери взаємодіють із генетичними варіантами у формуванні схильності до хвороби. У великому проспективному дослідженні автори демонструють, що варіанти генів PPARC та CAPN10 передбачають розвиток ЦД2Т. Ми також впевнені, що генетичне тестування може стати майбутнім підходом для виявлення осіб, які мають ризик розвитку ЦД2Т.

Таким чином, незважаючи на велику кількість досліджень у напрямку вивчення ролі генетичних факторів у розвитку ЦД2Т та його ускладнень, отримані дані досить суперечливі, й немає єдиної думки про фактори, які значною мірою визначають схильність до розвитку захворювання та його прогресування.

І увага вчених знову повертається до сукупності факторів ризику розвитку ЦД2Т та їх взаємодії. У дослідженні [37] за основу приймається поширена гіпотеза про те, що взаємодія між генетичною схильністю до захворювання та стилем життя західного типу сприяє епідемії ЦД2Т. Автори намагаються оцінити, наскільки генетичні варіанти змінюють вплив харчового навантаження при прогнозуванні ризику діабету. Дослідники визначили 10 поліморфізмів в 1196 осіб, які страждають від цукрового діабету, та 1337 осіб контрольної групи. Генетичний показник ризику GRS був сформований за допомогою методу підрахунку алелей.

Особливості споживання продуктів були визначені за допомогою анкетування. Аналізи були скориговані за віком, ІМТ, курінням, споживанням алкоголю, фізичною активністю, сімейною історією цукрового діабету та загальними витратами енергії. Автори дійшли висновку, що генетична схильність може синергічно взаємодіяти з харчовими особливостями при визначенні ризику діабету в чоловіків.

Склад харчування може відігравати важливу роль у підвищенні чутливості до інсуліну та зниженні ризику діабету та його ускладнень (Mann, 2006). Роль харчового жиру в розвитку ЦД2Т досліджувалася протягом багатьох десятиліть. Вважається, що Kinsell et al. першими повідомили про те, що споживання жиру, який відразу емульгується і вже в ентероцитах розкладається на жирні кислоти, може впливати на дію інсуліну в людей [25].

Ми щоденно вживаємо різні ЖК. Найбільш поширеними харчовими ЖК є олеїнова, лінолева, пальмітинова та стеаринова кислоти. Після надходження в складі харчових продуктів вони потрапляють в плазму, а потім вбудовуються в структуру тканинних ліпідів. Таким чином, уміст ЖК в продуктах харчування значною мірою визначає відносну доступність і зберігання ЖК в тканинах [22].

У дослідженні [39] провели аналіз ролі різних типів харчових жирів щодо чутливості до інсуліну та ризику діабету. Автори підкреслюють відсутність довгострокових рандомізованих досліджень щодо впливу якості жирної їжі на ризик діабету, тому використовують спостереження про вплив харчових ЖК на їх акцептори, на чутливість до інсуліну. Також аналізують дані за результатами епідеміологічних та рандомізованих контрольованих досліджень про співвідношення жирних продуктів при вживанні в їжу до частоти ЦД. При цьому автори відзначають, що аналіз вживання жиру відображає ізокалорійну їжу, але вона може відрізнятися якістю жиру, тобто складом ЖК [38, 39]. Однак такі дослідження, як правило, невеликі та короткочасні, і, отже, можуть оцінювати лише проміжні акцептори, наприклад чутливість до інсуліну.

Узагалі при інтерпретації даних щодо зв'язку між особливістю харчування та переддіабетом треба враховувати інтерференцію кількох факторів, наприклад зміни дієти внаслідок ожиріння, неможливість провести детальні коригування для ожиріння, фізичної активності тощо.

Джерело ЖК в складі харчування традиційно оцінюють «харчовими» анкетами про особливості та тип продуктів з урахуванням частоти споживання. При інтерпретуванні вмісту ЖК в ліпідній фракції або тканині слід враховувати прийом ЖК з їжею. Хоча впливати на вміст ЖК також може активність ферментів денатурації та елонгації ЖК. Крім того, вміст ЖК в тканинах залежить від генетичних, гормональних впливів та способу життя [46].

Незважаючи на значну кількість досліджень, ряд позицій мають суперечливий характер, недостатньо даних про наслідки вживання різних типів харчового жиру в осіб із цукровим діабетом та їх роль у погіршенні стану пацієнта й розвитку мікросудинних ускладнень, таких

як ДР. Узагалі немає рекомендацій щодо харчування пацієнтів з ДР і оптимального вмісту в їхній дієті частки насичених, мононенасичених та поліненасичених ЖК.

Дієтотерапія, якщо вона розроблена і призначена на початкових етапах захворювання, може мати величезну ефективність порівняно з існуючими методами лікування, більше того, дієта та харчові рекомендації можуть бути недорогим, легкодоступним аналогом ліків для запобігання ДР. Оцінка стану харчування на даний час вважається актуальною при різних захворюваннях, за винятком ДР. Вивчення індексу маси тіла відобразило неоднозначні результати в пацієнтів із ДР [44]. Але автори вважають, що дієтотерапія поряд з успішною харчовою стратегією може істотно знизити ризик розвитку ДР і стати основою для підтримки хорошого зору в пацієнтів із цукровим діабетом [44].

В огляді Sharma Y. та співавт. (2017) обговорюються терапевтичні й хірургічні підходи до лікування ДР. Автори підкреслюють, що сучасні способи лікування, такі як лазерна коагуляційна терапія, інтравітреальне введення кортикостероїдів, ендотеліального фактора росту (VEGF), судинних агентів і вітреоретинальна хірургія, є дорогими, високоінвазивними і часто невиправданими методами при тривалому застосуванні й на пізній стадії ДР, коли в сітківці вже існують необоротні структурні зміни. Харчові продукти (добавки) завдяки своїй природній фізіологічній, біохімічній і молекулярній дії можуть зберегти структуру й функції сітківки шляхом впливу на різні патологічні кроки, які погіршують стан сітківки при ДР. Ці речовини можуть мати центральне значення в лікуванні пацієнтів із ДР, які резистентні до традиційних терапевтичних схем [24, 44].

Вивчення впливу низькожирової дієти на вагу, метаболізм та інсулінову чутливість завжди викликає інтерес [18]. Досліджували відповідь на харчування за дієтою порівняно із стандартним харчуванням за показниками глюкози, інсуліну, тригліцеридів, неестерифікованих жирних кислот або GLP-1 [19]. Але не проводили досліджень, які визначають, наскільки суттєвий вплив має дієтотерапія у хворих на ЦД2Т залежно від генотипу пацієнта, хоча відомо, що особливості метаболічного обміну жирової тканини генетично детерміновані.

Потрібні майбутні дослідження для вивчення взаємозв'язку між кількістю дієтичних жирів та їх якістю, вмістом ЖК та дії інсуліну й регулювання метаболізму. Як ми вже казали, склад ЖК в плазмі крові перебуває в залежності від статі, віку, режиму харчування, зміни гормонального статусу.

Ми вважаємо, що вивчення спроможності кожного організму людини переносити до клітин ЖК у формі ліпідів із врахуванням здатності активного поглинання клітиною ЖК і вмісту ЖК в складі раціону харчування як основи раціональної дієтотерапії хворих із ЦД2Т є досить актуальним. Це може стати патогенетичною основою профілактики мікросудинних ускладнень, перш за все ДР, а також важливим елементом патогенетично спрямованої персоналізованої терапії ДР у хворих на ЦД2Т.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Астахов Ю.С. Современные направления медикаментозного лечения непролиферативной диабетической ретинопатии / Ю.С. Астахов, А.Б. Лисочкина, Ф.Е. Шадринцев // *Клин. офтальмология*. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 5-19.
2. Бондарь И.А. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 гена TCF7L2 и rs1801282 гена PPARG [Pro12Ala] с сахарным диабетом 2 типа в Новосибирской области / И.А. Бондарь, М.Л. Филипенко, О.Ю. Шабельникова, Е.А. Соколова // *Сахарный диабет*. — 2013. — № 4. — С. 17-22.
3. Варивончик Д.В. Наукове обґрунтування Національної стратегії боротьби зі сліпотю в Україні на період до 2030 року / Д.В. Варивончик, С.О. Риков, А.С. Гудзь [та ін.] // *Архів офтальмології України*. — 2015. — Т. 3, № 2. — С. 6-13.
4. Гаджиев Р.В. Диабетическая ретинопатия / Р.В. Гаджиев. — Баку: ЕЛМ, 1999. — 71 с.
5. Ермакова Н.А. Диабетическая ретинопатия. Клиника, диагностика, классификация, лечение / Н.А. Ермакова // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. — 2013. — Т. 1. — С. 33.
6. Зяблицев С.В. Асоціація алеля 12Pro поліморфізму rs1801282 гена PPARG з цукровим діабетом 2 типу / С.В. Зяблицев, В.Я. Мокрій // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. — 2016. — № 3 (55). — С. 34-38.
7. Кондрацкая И.Н. Сахарный диабет 2 типа. Критерии постановки диагноза. Принципы первичной антигипергликемической терапии / И.Н. Кондрацкая // *Проблемы эндокрин. патологии*. — 2015. — № 2. — С. 119-122.
8. Могілевський С.Ю. Зв'язок поліморфізмів rs759853 та rs9640883 гена AKR1B1 з розвитком діабетичної ретинопатії / С.Ю. Могілевський, О.В. Бушуєва, С.В. Зяблицев [та ін.] // *Офтальмологічний журнал*. — 2017. — № 2. — С. 3-7.
9. Могілевський С.Ю. Особливості діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2 типу / С.Ю. Могілевський, О.В. Бушуєва, Л.В. Натрус // *Архів офтальмології України*. — Т. 5, № 1 (7). — 2017. — С. 37-44.
10. Потапов В.А. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету 2 типа: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.01.03 / В. А. Потапов. — М., 2010. — 24 с.
11. Прудюс П.Г. Поширеність діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 1-го типу Вінницької області / П.Г. Прудюс, Н.В. Бондарчук, І.В. Семенюк // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2007. — Т. 8, № 2.
12. Тронько М.Д. Досягнення цілей лікування пацієнтами із цукровим діабетом в Україні. Результати Міжнародного дослідження з вивчення практики ведення цукрового діабету (IDMPS) / М.Д. Тронько, Л.К. Соколова, М.В. Власенко [та ін.] // *Ендокринологія*. — 2015. — Т. 4, № 20. — С. 658-668.
13. Хуторська Л.А. Динаміка поширеності та ризик розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет / Л.А. Хуторська // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2013. — Т. 51, № 3. — С. 35-40.
14. Шилова О.Г. Новые аспекты патогенеза и лечения диабетической ретинопатии / О.Г. Шилова // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. — 2012. — Т. 4 (44).
15. Al-Delaimy W.K. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study / W.K. Al-Delaimy, J.E. Manson, W.C. Willett [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 155 (5). — P. 387-393.
16. Ardisson Korat A.V. Diet, lifestyle, and genetic risk factors for type 2 diabetes: a review from the Nurses' Health Study, Nurses' Health Study 2, and Health Professionals' Follow-up Study / A.V. Ardisson Korat, W.C. Willett, F.B. Hu [et al.] // *Curr. Nutr. Rep.* — 2014. — Vol. 3 (4). — P. 345-354.
17. Ayas N.T. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women / N.T. Ayas, D.P. White, W.K. Al-Delaimy [et al.] // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26 (2). — P. 380-384.
18. Bao W. Predicting risk of type 2 diabetes mellitus with genetic risk models on the basis of established genome-wide association markers: a systematic review / W. Bao, F.B. Hu, S. Rong [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2013. — Vol. 178 (8). — P. 1197-1207.
19. Barnard N.D. The effects of a low-fat, plant-based dietary intervention on body weight, metabolism, and insulin sensitivity / N.D. Barnard, A.R. Scialli, G. Turner-McGrievy [et al.] // *Am. J. Med.* — 2005. — Vol. 118, № 9. — P. 991-997.
20. Brynes A.E. Diet-induced change in fatty acid composition of plasma triacylglycerols is not associated with change in glucagon-like peptide 1 or insulin sensitivity in people with type 2 diabetes / A.E. Brynes, C.M. Edwards, A. Jadhav [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 72. — P. 1111-1118.
21. Cheung N. Diabetic retinopathy / N. Cheung, P. Mitchell, T.Y. Wong // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376, № 9735. — P. 124-136.
22. Chistiakov D.A. The PPARgamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects / D.A. Chistiakov, V.A. Potapov, D.S. Khodirev [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2010. — Vol. 7 (1). — P. 56-62.
23. Hodson L. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake / L. Hodson, C.M. Skeaff, B.A. Fielding // *Prog Lipid Res.* — 2008. — Vol. 47, № 5. — P. 348-380.
24. Kadowaki T. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity / T. Kadowaki, K. Hara, T. Yamauchi [et al.] // *Experimental Biology and Medicine*. — 2003. — Vol. 228, № 10. — P. 1111-1117.
25. Kamat S.G. Evaluation of fish oils in amelioration of diabetes-induced tissue damages in mice (*Mus musculus*) / S.G. Kamat, R. Roy // *South Asian J. Exp. Biol.* — 2015. — Vol. 5 (1). — P. 32-40.
26. Kinsell L.W. Dietary fats and the diabetic patient / L.W. Kinsell, G. Walker, G.D. Michaels [et al.] // *Engl. J. Med.* — 1959. — Vol. 27, № 261. — P. 431-434.
27. Lyssenko V. Genetic prediction of future type 2 diabetes / V. Lyssenko, P. Almgren, D. Anevski [et al.] // *Plos Med.* — 2005. — Vol. 1, № 2 (12). — P. 345.
28. Mann J.I. Nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome: an evidenced-based review / J.I. Mann // *Nutr. Rev.* — 2006. — Vol. 64, № 9. — P. 422-427.
29. McMullan C.J. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes / C.J. McMullan, E.S. Schernhammer, E.B. Rimm [et al.] // *JAMA*. — 2013. — Vol. 309 (13). — P. 1388-1396.
30. Zeggini E. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes / E. Zeggini, L.J. Scott, R. Saxena [et al.] // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40 (5). — P. 638-645.
31. Nitert M.D. Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first degree relatives of patients with type 2 diabetes / M.D. Nitert, T. Dayeh, P. Volkov [et al.] // *Diabetes*. — 2012. — Vol. 61, № 12. — P. 3322-3332.
32. Okada-Iwabu M. A small molecule adipor agonist for type 2 diabetes and short life in obesity / M. Okada-Iwabu, T. Yamauchi, M. Iwabu [et al.] // *Nature*. — 2013. — Vol. 503, № 7477. — P. 493-499.
33. Pan A. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women / A. Pan, E.S. Schernhammer, Q. Sun, F.B. Hu // *Plos Med.* — 2011. — Vol. 8 (12). — e1001141.
34. Park D.R. Exercise ameliorates insulin resistance via Ca<sup>2+</sup> signals distinct from those of insulin for GLUT4 translocation in skeletal muscles / D.R. Park, K.H. Park, B.J. Kim [et al.] // *Diabetes*. — 2015. — Vol. 64, № 4. — P. 1224-1234.
35. Passos M.C.F. Regulation of insulin sensitivity by adiponectin and its receptors in response to physical exercise / M.C.F. Passos, M.C. Gonçalves // *Hormone and Metabolic Research*. — 2014. — Vol. 46, № 9. — P. 603-608.
36. Pereira M.A. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study / M.A. Pereira,

D.R. Jr. Jacobs, L. Van Horn [et al.] // *JAMA*. — 2002. — Vol. 287 (16). — P. 2081-2089.

37. Qi L. Genetic predisposition, Western dietary pattern, and the risk of type 2 diabetes in men / L. Qi, M.C. Cornelis, C. Zhang [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89 (5). — P. 1453-1458.

38. Risérus U. Fatty acids and insulin sensitivity / U. Risérus // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. — 2008. — Vol. 11 (2). — P. 100-105.

39. Risérus U. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes / U. Risérus, W.C. Willett, F.B. Hu // *Prog Lipid Res*. — 2009. — Vol. 48 (1). — P. 44-51.

40. Röhling M. Influence of Acute and Chronic Exercise on Glucose Uptake / M. Röhling, C. Herder, T. Stemper, K. Müssig // *J. Diabetes Res*. — 2016. — Vol. 2016. — 33 p.

41. Ryder J.W. Use of a novel impermeable biotinylated photo-labeling reagent to assess insulin and hypoxia-stimulated cell surface GLUT4 content in skeletal muscle from type 2 diabetic patients / J.W. Ryder, J. Yang, D. Galuska [et al.] // *Diabetes*. — 2000. — Vol. 49, № 4. — P. 647-654.

42. Saxena R. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels / R. Saxena, B.F. Voight, V. Lyssenko [et al.] // *Science*. — 2007. — Vol. 316 (5829). — P. 1331-1336.

43. Shai I. Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study / I. Shai, R. Jiang, J.E. Manson [et al.] // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29 (7). — P. 1585-1590.

44. Sharma Y. Nutrition for diabetic retinopathy: plummeting the inevitable threat of diabetic vision loss / Y. Sharma, S. Saxena, A. Mishra [et al.] // *Eur. J. Nutr.* — 2017. — Vol. 56 (6). — P. 2013-2027.

45. Stitt A.W. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy / A.W. Stitt, T.M. Curtis, M. Chen [et al.] // *Progress in Retinal and Eye Research*. — 2016. — Vol. 51. — P. 156-186.

46. Vessby B. Desaturation and elongation of Fatty acids and insulin action / B. Vessby, I.B. Gustafsson, S. Tengblad [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 967. — P. 183-195.

47. Міністерство охорони здоров'я України. — Режим доступу: [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua).

48. Yoon M.J. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha / M.J. Yoon, G.Y. Lee, J.J. Chung [et al.] // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55, № 9. — P. 2562-2570.

49. Zierath J.R. Insulin action and insulin resistance in human skeletal muscle / J.R. Zierath, A. Krook, H. Wallberg-Henriksson // *Diabetologia*. — 2000. — Vol. 43, № 7. — P. 821-835.

Отримано 02.10.2018 ■

Быховец М.Ю.<sup>1</sup>, Рыков С.А.<sup>1</sup>, Натрус Л.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національна медичинська академія последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ України, г. Киев, Украина

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

### Роль метаболических нарушений и генотипа в развитии диабетической ретинопатии (обзор литературы)

**Резюме.** В обзоре литературы обоснована необходимость изучения факторов, обуславливающих метаболические нарушения организма: общей диеты, отдельных пищевых продуктов, содержания и спектра жирных кислот (ЖК) в рационе — по сравнению с влиянием генома, образа жизни, физической активности и т.д. в развитии диабетической ретинопатии (ДР) при сахарном диабете (СД) 2-го типа. Рассматривается механизм влияния физических нагрузок на уровень глюкозы в крови, механизмы и эффективность поглощения ее тканями, поскольку упражнения могут стимулировать молекулярные сигнальные пути, обеспечивающие транспортировку глюкозы в клетку. Интересны исследования других факторов образа жизни, способствующих развитию ЦД-2. В обзоре приведены данные нескольких широкомасштабных эпидемиологических исследований и метаанализов о связи генома и его ре-

пликации для определения дополнительных локусов, ассоциированных с развитием СД 2-го типа, и подчеркивается, что генетическая предрасположенность может синергично взаимодействовать с особенностями питания при определении риска СД. Авторы обзора считают, что изучение способности каждого организма переносить в клетки ЖК в форме липидов с учетом генетической способности активного поглощения клеткой ЖК и содержания ЖК в составе рациона питания как основы рациональной диетотерапии больных с ЦД-2 является актуальным и может стать патогенетической основой профилактики микрососудистых осложнений, прежде всего ДР, а также важным элементом персонализированной терапии ДР у больных СД-2 типа.

**Ключевые слова:** нарушение метаболизма; сахарный диабет; диета; генетические исследования; факторы риска

M.Yu. Bykhovets<sup>1</sup>, S.O. Rykov<sup>1</sup>, L.V. Natrus<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### The role of metabolic disorders and genotype in the diabetic retinopathy development (literature review)

**Abstract.** A review shows the need to study the factors that cause metabolic disturbances in the body: the general diet, individual foods, the content and spectrum of fatty acids (FA) in the diet, compared to the influence of the genome, lifestyle, physical activity, etc., in development of diabetic retinopathy (DR) in type 2 diabetes mellitus (DM2T). The mechanism of the influence of physical loads on the level of glucose in the blood, the effectiveness and mechanism of its absorption by tissues were studied as exercises can stimulate the molecular signaling pathways leading to the transport of glucose into the cell. Other lifestyle factors that contribute to the development of DM2T are also of interest. The review deals with the data from several large-scale epidemiological studies and meta-analyzes on the association of the

genome and its replication to determine additional loci associated with the development of type 2 diabetes. It is emphasized that the genetic predisposition can interact synergistically with dietary habits when determining the risk of diabetes. The authors of the review believe that the study of the ability of each organism to transfer FA into cells, taking into account the genetic cellular ability to actively absorb FA and FA content in the diet, as the basis of rational diet therapy of patients with DM2T is actual and can become a pathogenetic basis of prevention microvascular complications, primarily DR, as well as an important element of personalized therapy for DR in type 2 diabetic patients.

**Keywords:** metabolic disorders; diabetes mellitus; diet; genetic studies; risk factors