

iEJ[®]

ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

International journal of endocrinology



**МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ**



Том 19, № 4, 2023

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 19, № 4, 2023

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4

УДК 616.379-008.64:617.735-002-007.23-037-07:577.161.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1284>Нетребін Л.І.¹, Паньків В.І.², Кирилюк М.Л.³¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, Україна² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна³ ТОВ «Академічний медичний центр», м. Київ, Україна

Математична модель оцінки прогностичної значущості дефіциту 25(OH)D у прогресуванні діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. У сучасній медицині моделювання патологічних процесів активно впроваджується в клінічну ендокринологію та офтальмологію. Цей процес дає можливість спрогнозувати ризик виникнення, перебіг, прогноз і розвиток ускладнень цукрового діабету (ЦД), зокрема діабетичної ретинопатії (ДР). На сьогодні особлива увага приділяється перебігу ДР на тлі дефіциту вітаміну D. Але математичні моделі оцінки ризику прогресування ДР у хворих на ЦД 2-го типу на тлі дефіциту вітаміну D у науковій літературі відсутні. **Мета роботи** полягала в розробці адекватної математичної моделі оцінки прогностичної значущості дефіциту загального вітаміну D (25(OH)D) у прогресуванні діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** Проведено відкрите спостережне одноцентрове одномоментне вибіркове дослідження у хворих на ДР при ЦД 2-го типу. Включення пацієнтів у групи з ДР відбувалося відповідно до протоколу ETDRS (2019) і наказу МОЗ України від 22.05.2009 № 356 у редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574. Головними критеріями виключення були ЦД 1-го типу, хвороби та стани, що супроводжуються порушенням фосфорно-кальцієвого обміну, а також пошкодження зорового нерва, клінічно значуща макулопатія, глаукома, зріла катаракта. Дослідження проведено у 29 пацієнтів з ДР першої стадії, 23 пацієнтів з ДР другої стадії та 19 пацієнтів з ДР третьої стадії (чоловіки і жінки, середній вік $61,9 \pm 2,4$ року, середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $8,12 \pm 0,91$ %). Концентрацію HbA_{1c} у плазмі крові визначали методом високошвидкісної колонкової рідинної хроматографії, вітаміну D (25(OH)D) — хемілюмінесцентного імунного аналізу. Статистичний аналіз включав однофакторний дисперсійний і регресійний аналіз з побудовою логістичних моделей регресії. **Результати.** Показано, що при стандартизації математичного порівняння за статтю і вмістом HbA_{1c} виявлено вірогідне ($p < 0,001$) зниження ризику високого ступеня ДР при збільшенні концентрації 25(OH)D у плазмі крові на кожен нг/мл (співвідношення шансів 0,46 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,32–0,67)). Показник псевдокореляції (Nagelkerke) $R^2 = 0,54$; площа під кривою операційних характеристик — 0,92 (95% ДІ 0,85–0,97), що свідчить про наявність сильного зв'язку між ризиком високого ступеня ДР і концентрацією 25(OH)D у крові, статтю і рівнем HbA_{1c} . Отримана багатофакторна модель була подана відповідною математичною формулою. При виборі оптимального (за Youden Index) порогу прийняття рішення чутливість отриманої моделі логістичної регресії прогнозування ризику високого ступеня ДР дорівнює 84,4 % (95% ДІ 73,1–92,2 %), специфічність — 92,3 % (95% ДІ 74,9–99,1 %). **Висновки.** Розроблена адекватна математична модель логістичної регресії оцінки прогностичної значущості дефіциту загального вітаміну D у прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2-го типу, прогностична значущість якої становить 96,4 % (95% ДІ 87,7–99,0 %).

Ключові слова: діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; вітамін D; математична модель

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2023

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2023

Для кореспонденції: Паньків Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: endocr@i.ua; тел.: +380677926247
For correspondence: Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; phone: +380677926247

Full list of author information is available at the end of the article.

Вступ

У сучасній медицині моделювання патологічних процесів уже вийшло за межі експериментальної патології та почало впроваджуватися в клінічну практику [1]. Цей процес дає можливість спрогнозувати за певних умов ризик виникнення, перебіг, прогноз і розвиток ускладнень у різних галузях медицини, зокрема в клінічній ендокринології та офтальмології [2]. Так, останніми роками увага дослідників спрямована на одне з тяжких ускладнень цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) — діабетичну ретинопатію (ДР) [3, 4], стадійність перебігу якої завдяки сучасним методам інструментальної діагностики чітко окреслюється в міжнародних класифікаціях, рекомендаціях і настановах [5].

На сьогодні особлива увага надається перебігу ДР на тлі різних коморбідних станів, зокрема дефіциту вітаміну D. Показано взаємозв'язок між вмістом 25(OH)D і наявністю ДР у хворих на ЦД2 в українській популяції, а саме: у пацієнтів із ДР була вірогідно нижча концентрація 25(OH)D у плазмі крові порівняно з хворими на ЦД2 без ДР, а багатофакторний аналіз підтвердив вірогідний взаємозв'язок між наявністю ДР і вмістом 25(OH)D [6].

Проте математичні моделі оцінки ризику прогресування ДР у хворих на ЦД2 на тлі дефіциту вітаміну D в літературі відсутні.

Мета роботи: розробити адекватну математичну модель оцінки прогностичної значущості дефіциту загального вітаміну D (25(OH)D) у прогресуванні діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

Проведено відкрите спостережне одноцентрове одномоментне вибіркове дослідження у хворих на ДР із ЦД2. Критеріями включення в дослідження були добровільна інформована згода на участь у дослідженні, вік понад 18 років, наявність верифікованого ЦД2 і ДР. Підставою для включення пацієнтів у групи з ДР відповідно до протоколу ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study standard grading protocol) [7] була кольорова фотографія очного дна.

Критеріями виключення були ЦД 1-го типу, гострі інфекційні захворювання, хвороби та стани, що супроводжуються порушенням фосфорно-кальцієвого обміну (тривалий прийом нестероїдних протизапальних препаратів чи глюкокортикоїдів, хронічні запальні захворювання кишечника в стані загострення, системний остеопороз), ендокринна патологія (акромегалія, гіпо-, гіперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, гіпопітuitarизм, гіпогонадізм, спадкові ендокринопатії), онкологічні захворювання, у тому числі в анамнезі, декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейролептиків, антидепресантів, алкоголізм, наркоманія, наявність нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи (хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз тощо), хронічна хвороба нирок у термінальній стадії або з протеїнурією, пошкодження зорового нерва, клінічно значуща макулопатія, глаукома, зріла катаракта, вагітність і лактація.

Діагноз ЦД2 встановлювався відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет

2 типу» та наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» (чинний за посиланням https://zakononline.com.ua/documents/show/8047___730659).

Діагноз ДР виставляли згідно з наказом МОЗ України від 22.05.2009 № 356 у редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574 («Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією»), у якому рекомендується виділяти три головні стадії ДР: непроліферативну (НПДР), препроліферативну (ППДР) і проліферативну (ПДР) (чинний за посиланням https://zakononline.com.ua/documents/show/48894___48894).

Клінічні дослідження хворих на ДР і ЦД2 проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000, № 355 від 25.09.2002), у редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009, № 1118 від 21.12.2012). Згода на проведення наукових досліджень була видана комісією з біоетики.

Дослідження проведено у 29 пацієнтів з ДР I стадії, 23 пацієнтів з ДР II стадії та 19 пацієнтів з ДР III стадії (чоловіки та жінки, середній вік $61,9 \pm 2,4$ року, середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $8,12 \pm 0,91$ %).

При порівнянні поданих трьох груп пацієнтів не було виявлено вірогідних відмінностей між групами при розподілі за статтю ($p = 0,352$).

Проте вік пацієнтів з препроліферативною стадією ДР і проліферативною ДР був вищим ($p < 0,05$), ніж у групі з ДР I стадії. Пацієнти групи з проліферативною ДР мали вищий ($p < 0,05$) рівень HbA_{1c} і частіше отримували інсулінотерапію ($p < 0,05$).

Усім пацієнтам було виконано стандартне офтальмологічне обстеження (візометрія, рефрактометрія, дослідження внутрішньоочного тиску і поля зору, гоніоскопія, біомікроскопія, офтальмоскопія, оптико-когерентна томографія, дослідження очного дна на фундус-камері).

Концентрацію глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидантним методом, HbA_{1c} — методом високошвидкісної колонкової рідинної хроматографії на аналізаторі D-10TM (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) з використанням реактивів Bio-Rad. Концентрацію вітаміну D (25(OH)D) досліджували методом хемілюмінесцентного імунного аналізу за допомогою набору реагентів (тесту) для визначення 25OH вітаміну D загального (Access® 25OH Vitamin D Total) фірми BECKMAN COULTER ACCESS Immunoassay Systems.

Статистичний аналіз включав однофакторний дисперсійний і регресійний аналіз і здійснювався в графічному інтерфейсі до R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (пакет EZR v. 1.35, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan).

Для аналізу зв'язку між концентрацією в плазмі крові 25(OH)D, стадіями ДР, віком, гендером, ступенем компенсації ЦД2 використовували метод побудови логістичних моделей регресії. Адекватність моделей оцінювалася методом побудови кривої операційних характеристик (Receiver Operating Characteristic curve — ROC-кривої) за площею під кривою (Area Under the Curve — AUC), розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Ступінь і напря-

Таблиця 1. Аналіз багатофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику високого ступеня діабетичної ретинопатії

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності СШ від 1, p	Показник співвідношення шансів моделі (95% ДІ)
Стать	Ж	Референтний		
	Ч	$3,00 \pm 1,07$	0,005	20,0 (2,5–16,2)
HbA _{1c} , %		$1,83 \pm 0,8$	0,018	6,23 (1,36–28,5)
25(OH)D, нг/мл		$-0,77 \pm 0,19$	< 0,001	0,46 (0,32–0,67)
Const		$0,15 \pm 5,62$	0,979	–

мок зв'язку факторних і результуючої ознак оцінювалася за показником співвідношення шансів (СШ) із 95% ДІ. Оптимальне значення критичного порогу для логістичних моделей регресії розраховувалося з використанням показника Youden-index J [8]. У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати

Для розробки адекватної математичної моделі оцінки прогностичної значущості дефіциту 25(OH)D у прогресуванні ДР для виявлення сукупності ознак, пов'язаних з ризиком розвитку високого ступеня ДР (прогресування від першої до третьої стадії), нами було проведено відбір показників, значимо пов'язаних з результуючою ознакою. Для відбору нами використано метод покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise з порогом включення $p < 0,05$ і порогом виключення $p > 0,1$).

При проведенні математичного аналізу було виділено 3 ознаки: концентрація 25(OH)D у плазмі крові, стать, вміст HbA_{1c}. У табл. 1 наведені результати проведеного багатофакторного аналізу.

Звернемо увагу, що при стандартизації математичного порівняння як за статтю, так і за вмістом HbA_{1c} виявлено вірогідне ($p < 0,001$) зниження ризику високого ступеня ДР при збільшенні концентрації 25(OH)D у плазмі крові на кожен нг/мл (СШ = 0,46; 95% ДІ 0,32–0,67).

На рис. 1 наведено ROC-криву операційних характеристик багатофакторної моделі.

Подана багатофакторна модель, побудована на виділених ознаках, адекватна ($\chi^2 = 38,1$ при трьох ступенях свободи, $p < 0,001$). Показник псевдокореляції (Nagelkerke) $R^2 = 0,54$, площа під кривою операційних характеристик — 0,92 (95% ДІ 0,85–0,97), що свідчить про наявність сильного зв'язку між ризиком високого ступеня ДР і концентрацією 25(OH)D у крові, статтю і рівнем HbA_{1c}.

Отримана трифакторна модель може бути подана формулою:

$$Y = 1 / (1 + \exp(-(3,00 \times X1 + 1,83 \times X2 - 0,77 \times X3 + 0,15))),$$

де Y — оцінка ризику високого ступеня ДР; $X1$ дорівнює 0 для жінок і 1 для чоловіків; $X2$ — значення рівня HbA_{1c} пацієнта (%); $X3$ — значення концентрації 25(OH)D у нг/мл.

Оптимальний поріг прийняття рішення визначався за максимізацією Youden Index моделі (Y_{crit}) і дорівнював 0,681: при розрахованому для пацієнта значенні $Y \geq Y_{crit}$ результат тесту позитивний і прогнозується ризик високого ступеня.

При виборі оптимального (за Youden Index) порогу прийняття рішення чутливість цієї моделі логістичної регресії прогнозування ризику високого ступеня ДР дорівнює 84,4 % (95% ДІ 73,1–92,2 %), специфічність — 92,3 % (95% ДІ 74,9–99,1 %), прогностична значущість позитивної величини — 96,4 % (95% ДІ 87,7–99,0 %), прогностична значущість негативної величини — 70,6 % (95% ДІ 57,3–81,1 %), показник відношення правдоподібності LR+ дорівнював 11,0 (95% ДІ 2,9–41,7), показник відношення правдоподібності LR– становив 0,17 (95% ДІ 0,10–0,30).

Приклади застосування моделі для прогнозування ризику прогресування ДР у пацієнтів із ЦД2

Приклад 1. Пацієнт чоловічої статі, концентрація 25(OH)D у крові 23,1 нг/мл, HbA_{1c} = 7,9 %, ДР I стадії. Розрахункове значення Y дорівнює 0,434. Прогноз: у хворого низький ризик прогресування ДР до ДР II стадії.

Приклад 2. Пацієнт жіночої статі, концентрація 25(OH)D у крові 18,7 нг/мл, HbA_{1c} = 8,6 %, ДР I стадії. Розрахункове значення Y дорівнює 0,805. Прогноз: у хворої високий ризик прогресування ДР до ДР II стадії.

У першому випадку чоловіча стать, більш високий вміст 25(OH)D і більш низький рівень HbA_{1c} дозволяють припустити у хворого низький ризик прогресування ДР до II стадії. Але це не означає, що чоловік не повинен корегувати вміст 25(OH)D у крові до нормального рівня, інтенсифікувати за допомогою лікаря-ендокри-

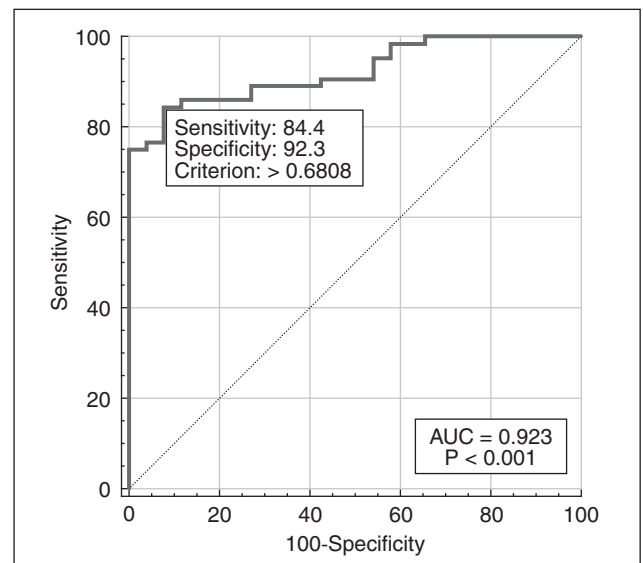


Рисунок 1. ROC-діаграма операційних характеристик багатофакторної моделі прогнозування ризику високого ступеня ДР

ногола лікування ЦД, щоб отримати компенсацію вуглеводного обміну і в цілому знизити ризик розвитку й прогресування інших мікрovasкулярних ускладнень ЦД (хронічна діабетична хвороба нирок), діабетичної нейропатії тощо. Хворі потребують корекції лікування ЦД і гіповітамінозу 25(OH)D.

Приклад 3. Пацієнт жіночої статі, концентрація 25(OH)D у крові 16,1 нг/мл, HbA_{1c} = 7,7 %, ДР II стадії. Розрахункове значення Y дорівнює 0,856. Прогноз: у хворої високий ризик прогресування ДР до ДР III стадії.

Приклад 4. Пацієнт чоловічої статі, концентрація 25(OH)D у крові 13,3 нг/мл, HbA_{1c} = 7,8 %, ДР II стадії. Розрахункове значення Y дорівнює 0,999. Прогноз: у хворого високий ризик прогресування ДР до ДР III стадії.

Приклад 5. Пацієнт чоловічої статі, концентрація 25(OH)D у крові 24,6 нг/мл, HbA_{1c} = 8,3 %, ДР II стадії. Розрахункове значення Y дорівнює 0,333. Прогноз: у хворого низький ризик прогресування ДР до ДР III стадії.

У третьому й четвертому випадках при практично однакових значеннях рівня HbA_{1c} за рахунок більш низьких концентрацій 25(OH)D нівелюється вплив статі на перебіг ДР. У п'ятому випадку навіть при більш високому значенні вмісту HbA_{1c} більша концентрація 25(OH)D і чоловіча стать, можливо, обумовлюють низький ризик прогресування ДР до третьої стадії ДР. Проте всі пацієнти потребують корекції антидіабетичного лікування і медикаментозної терапії гіповітамінозу 25(OH)D.

Обговорення

Відомо, що рецептори вітаміну D ідентифіковано в сітківці людини і встановлено їх значення в патогенезі ДР. Експресія рецептора вітаміну D має вагомий вплив на розвиток судин сітківки ока, особливо під час їх дозрівання, і сприяє стабільності перицитів і збереженню ендотелію [9]. Дефіцит вітаміну D призводить до потовщення базальної мембрани і зменшення кількості перицитів, які збільшують проникність судин сітківки [10].

Існує низка ймовірних механізмів впливу вітаміну D на розвиток ДР, серед них збільшення синтезу оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, зменшення оксидативного стресу внаслідок посилення систем антиоксидантного захисту і зменшення активації моноаміноксидаз [11]. Крім того, вітамін D зменшує прозапальний і профіброзний ефекти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи шляхом супресії транскрипції реніну [12].

Вітамін D відіграє роль у патогенезі ДР також через вплив на імунну систему. Рівень деяких запальних цитокінів (TNF- α , TNF- β , IL-6 та інгібітор активатора плазміногену-1) підвищується в пацієнтів із ЦД2 [13]. Вітамін D зменшує вироблення кількох прозапальних цитокінів (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 і TNF- α) [14], а також має протизапальну дію, зменшуючи проліферацію Т-хелперів, Т-цитотоксичних лімфоцитів і природніх кілерів [15]. Встановлено, що дефіцит вітаміну D асоціюється із судинною ендотеліальною дисфункцією в дорослих середнього і похилого віку [16].

Низка проведених метааналізів показала зв'язок між низьким рівнем вітаміну D у пацієнтів із ЦД2 і збільшенням ризику виникнення ДР. Зважаючи на поширеність дефіциту вітаміну D і наслідки ДР, науковці реко-

мендують розглянути можливість обстеження хворих на ЦД2, яким загрожує дефіцит вітаміну D [17]. Проте є дослідження, які не підтверджують наявності зв'язку між вітаміном D і ретинопатією [14].

Тому актуальною є розробка адекватної математичної моделі логістичної регресії оцінки прогностичної значущості дефіциту 25(OH)D у прогресуванні ДР у хворих на ЦД2.

Висновки

Розроблена адекватна математична модель логістичної регресії оцінки прогностичної значущості дефіциту 25(OH)D у прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2-го типу, прогностична значущість якої становить 96,4 % (95% ДІ 87,7–99,0 %).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота є складовою частиною НДР «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики рефракційних, запальних, дистрофічних і травматичних захворювань органа зору та їх клініко-експериментальне обґрунтування» (номер держреєстрації 0120U105324, 2020–2025 рр.)

Внесок авторів. Л.І. Нетребін — збір і обробка результатів, висновки, написання статті; В.І. Паньків — клінічні аспекти концепції вітамін-D₃-дефіцитного стану, корекція висновків; М.Л. Кирилюк — дизайн дослідження, корекція тексту.

Список літератури

- Savitskiy I.V., Semenko V.V., Serdiuk V.M. *Metabolic correction of experimental diabetic retinopathy. J. Ophthalmol. (Ukraine).* 2017. 6. 72-77. doi.org/10.31288/oftalmolzh201767277.
- Alifanov I.S., Sakovych V.M. *Prognostic risk factors for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. J. Ophthalmol. (Ukraine).* 2022. 6. 19-23.
- Kyryliuk M.L., Mogilevskyy S.Yu., Serdiuk V.M. *Evaluation of the Prognostic Significance of Adipose Tissue Hormones in the Development of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of the Endocrine Society.* 2021. 5(1) April-May. 412-413. doi.org/10.1210/jendso/bvab048.841.
- Korobov K. *Association of glycation markers with the progression of the initial stages of diabetic non-proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. Journal of Education, Health and Sport.* 2021. 3. 97-112. https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.03.011.
- International Council Of Ophthalmology. *ICO Guidelines for Diabetic Eye Care (2017).* https://icoph.org/eye-care-delivery/diabetic-eye-care.
- Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pashkovska N.V., Pankiv I.V. *The relationship between serum vitamin D concentrations and development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022. 18(8). 432-435. doi: 10.22141/2224-0721.18.8.2022.1221.
- Solomon S.D., Goldberg M.F. *ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? Ophthalmic Res.* 2019. 62(4). 190-195. https://doi.org/10.1159/000501372.
- Martínez-Cambor P., Pardo-Fernández J.C. *The Youden Index in the Generalized Receiver Operating Characteristic Curve Context. Int.*

J. Biostat. 2019 Apr 3. 15(1). /j/ijb.2019.15.issue-1/ijb-2018-0060/ijb-2018-0060.xml. doi: 10.1515/ijb-2018-0060. PMID: 30943172.

9. Urbanovych A., Shykula S. Vitamin D and diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022. 18(1). 78-83. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1148>.

10. Li X., Liu Y., Zheng Y., Wang P., Zhang Y. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Mar 19. 10(3). 375. doi: 10.3390/nu10030375.

11. Jamali N., Wang S., Darjatmoko S.R., Sorenson C.M., Sheibani N. Vitamin D receptor expression is essential during retinal vascular development and attenuation of neovascularization by 1, 25(OH)₂D₃. *PLoS One*. 2017 Dec 22. 12(12). e0190131. doi: 10.1371/journal.pone.0190131.

12. Tecilazich F., Formenti A.M., Giustina A. Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2021 Dec. 22(4). 715-727. doi: 10.1007/s11154-020-09575-4. PMID: 33026598; PMCID: PMC7538371.

13. Pankiv I. Vitamin D: New Aspects of Application, Effective Doses. The Current State of the Problem. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021. 17(1). 38-42. doi: 10.22141/2224-0721.17.1.2021.226430.

14. Luo B.A., Gao F., Qin L.L. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017 Mar 20. 9(3). 307. doi: 10.3390/nu9030307.

15. Alam U., Amjad Y., Chan A.W., Asghar O., Petropoulos I.N., Malik R.A. Vitamin D deficiency is not associated with diabetic retinopathy or maculopathy. *J. Diabetes Res.* 2016. 2016. 6156217. doi: 10.1155/2016/6156217.

16. Herrmann M., Sullivan D.R., Veillard A.S., McCorquodale T., Straub I.R., Scott R. et al.; FIELD Study Investigators. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Mar. 38(3). 521-8. doi: 10.2337/dc14-0180.

17. Xiao Y., Wei L., Xiong X., Yang M., Sun L. Association Between Vitamin D Status and Diabetic Complications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study in Hunan China. *Front. Endocrinol.* 2020. 11. 564738. doi: 10.3389/fendo.2020.564738.

Отримано/Received 28.03.2023

Рецензовано/Revised 02.05.2023

Прийнято до друку/Accepted 08.05.2023 ■

Information about authors

Leontiy Netrebin, Ophthalmologist, PhD-student, Department of Ophthalmology and Optometry of Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: epkophthalmology@gmail.com; phone: +380(44)5210757; <http://orcid.org/0000-0002-7136-8860>

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; phone: +380677926247; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Mykhailo Kyryliuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, "Academic Medical Center" LLC, Kyiv, Ukraine; e-mail: info@amcenter.com.ua; phone: +380(44)2347414; <http://orcid.org/0000-0002-4996-8712>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. This work was carried out as part of the research project "Development of new methods of diagnosis, treatment and prevention of refractive, inflammatory, dystrophic and traumatic diseases of the organ of vision and their clinical and experimental justification". State registration number 0120U105324.

Authors' contribution. L.I. Netrebin — collection and processing of material, writing the text; V.I. Pankiv — clinical aspects of the concept of vitamin D-deficient state, conclusions editing; M.L. Kyryliuk — design, text correction.

L.I. Netrebin¹, V.I. Pankiv², M.L. Kyryliuk³

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Academic Medical Center LLC, Kyiv, Ukraine.

Mathematical model for assessing the prognostic significance of 25(OH)D deficiency in the progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients

Abstract. Background. In modern medicine, modeling of pathological processes is actively implementing in clinical endocrinology and ophthalmology. This process provides an opportunity to predict the risk of occurrence, course, prognosis and development of complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM), in particular diabetic retinopathy (DR). Nowadays, special attention is paid to the course of DR against the background of vitamin D deficiency. But in the scientific literature, there are no mathematical models for assessing the risk of DM progression in patients with type 2 diabetes against the background of vitamin D deficiency. Aim of the study is to develop an adequate mathematical model for assessing the prognostic significance of 25(OH)D deficiency in the progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. **Materials and methods.** An open observational single-center one-stage selective study was conducted. It was approved by the Local Ethics Committee. Seventy-one patients (138 eyes) with T2DM and DR (men and women; mean age 61.9 ± 2.4 years; mean HbA_{1c} 8.12 ± 0.91 %) were divided into 3 groups, based on the stage of DR (according to fundus instrumental examination). The inclusion of patients in groups with DR was carried out in accordance with the ETDRS protocol (2019).

Statistical processing included ANOVA, MANOVA and regression analysis with the construction of logistic regression models.

Results. A statistically significant ($p < 0.001$) decrease in the risk of a high degree of DR was found with an increasing concentration of 25(OH)D in the blood plasma for each 1 ng/ml (odds ratio = 0.46 (0.32–0.67)). The pseudocorrelation index (Nagelkerke) R^2 is 0.54, area under a receiver operating characteristic curve is 0.92 (95% confidence interval (CI) 0.85–0.97), which indicates the presence of a strong relationship between the risk of a high degree of DR and the concentration of 25(OH)D in the blood, gender and HbA_{1c} level. The obtained multifactorial model was represented by the appropriate mathematical formula. The sensitivity (according to the Youden index) of the obtained logistic regression model is 84.4 % (95% CI 73.1–92.2), specificity is 92.3% (95% CI 74.9–99.1). **Conclusions.** An adequate mathematical model of logistic regression was developed to assess the prognostic significance of total vitamin D deficiency in the progression of DR in patients with T2DM. Its prognostic significance is 96.4 % (95% CI 87.7–99.0).

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes; vitamin D; mathematical model