

РОЛЬ ДИСЛИПИДЕМИИ

В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Ведущую роль в образовании новых сосудов сетчатки из эндотелиальных клеток, повышении сосудистой проницаемости с формированием экссудаций и отека макулы, приводящим к развитию необратимых осложнений и потере зрения, играют факторы ангиогенеза, роста (сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), ангиопэтин-2, инсулин-подобный фактор роста и др.) и цитокины. Хотя крупные клинические исследования выявили, что жесткий контроль гликемии и нормализация системного артериального давления снижают риск развития и прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР), взаимосвязь липидных нарушений и повреждения сетчатки остается не до конца изученной.

Ключевые слова: сахарный диабет, дислипидемия, диабетическая ретинопатия.

A.G. KUZMIN, PhD in Medicine, S.A. MARTYNOV, PhD in Medicine, M.V. SHESTAKOVA, MD, Prof., academician of the RAS, Endocrinological Scientific Centre, Moscow

THE ROLE OF DYSLIPIDEMIA IN THE PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY

Angiogenesis factors, growth factors (vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietin-2, insulin-like growth factor, etc.) and cytokines play the leading role in the production by endothelial cells of new retinal blood vessels, increased vascular permeability resulting in exudation and macular edema leading to the development of irreversible complications and vision loss. Although large-scale clinical trials demonstrated that tight control of glycemia and normalization of systemic blood pressure reduce the risk of progression of diabetic retinopathy (DR), the relationship between lipid disorders and retinal damage is not fully understood.

Keywords: diabetes mellitus, dyslipidemia, diabetic retinopathy.

Одним из первых крупных исследований, выявивших связь липидных нарушений и повреждения сетчатки, явилось Висконсинское эпидемиологическое исследование (The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy, WESDR XIII) [1]. В ходе исследования выявлена связь между уровнем общего холестерина в крови с выраженностью ретинальных твердых экссудатов, но не с тяжестью ДР.

В 1996 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), целью которого была оценка эффекта лечения ацетилсалициловой кислотой (500 мг/сут) на частоту проведения лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС) у 2 709 больных с непролиферативной и начальной пролиферативной стадиями ДР из 3 711 больных, включенных в исследование [2]. Изменения со стороны сетчатки оценивались при помощи стереоскопических цветных фотографий в 7 полях, выполненных фундус-камерой. Так, у больных с уровнем базального холестерина $>6,21$ ммоль/л и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $>4,14$ ммоль/л подверженность к развитию твердых экссудатов была в 2 раза больше, чем при значении холестерина $<5,17$ ммоль/л и ЛПНП $<3,36$ ммоль/л. Дальнейшее повышение содержания холестерина $>6,21$ ммоль/л и триглицеридов $>4,5$ ммоль/л на 50% ускорило появление твердых экссудатов, чем при концентрации холестерина $<5,17$ ммоль/л, а триглицеридов $<2,3$ ммоль/л. Такой же эффект имело и повышение концентрации ЛПНП. Годом ранее Kremser B.G. и соавт. продемонстрировали более лучшие результаты после проведенной лазерной коагуляции (ЛК) сетчатки у больных с высоким уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и нормальным

значением общего холестерина. Результаты ETDRS подтолкнули на более широкое изучение влияния проводимой гиполипидемической терапии на прогрессирование ДР. Эпидемиологическое исследование The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [3] продемонстрировало, что тяжесть ретинопатии тесно зависит от высокого значения ЛПНП и триглицеридов. Роль общего холестерина сыворотки как независимого фактора риска развития ДР была показана в исследовании Chennai Urban Rural Epidemiology study (CURES) [4].

Применение новой технологии ядерного магнитного резонанса в исследовании плазмы крови позволило выделять несколько подгрупп липопротеинов, в т.ч. измененных путем гликирования и окисления, и оценивать их в качестве нетрадиционных маркеров липидных нарушений. Выявлено, что при кардиоваскулярных заболеваниях повышение липопротеина, который представляет собой ремнантный атерогенный липопротеин низкой плотности, является сильным фактором риска инсульта и стенокардии [5]. Модифицированные липопротеины и их белки – аполипипропротеины (Апо-А1 и Апо-В) и/или их соотношение могут стать наиболее чувствительными предикторами прогрессирования ДР.

Предполагаемыми повреждающими факторами гиперлипидемии на сетчатку в патогенезе ДР рассматриваются следующие: инфильтрация липопротеинов в экстрацеллюлярное пространство сетчатки с формированием макулярного отека, твердых экссудатов и, таким образом, усиление ишемического повреждения; прямой токсический эффект ЛПНП и его гликированных и окисленных форм на перicytes с гибелью последних; активация протеинкиназы С диацилглицеролом в результате ускорения

гликолиза и накопления длинноцепочечных свободных жирных кислот; накопление в сетчатке конечных продуктов окисления липопротеинов [6].

Первые исследования, оценивающие эффект приема статинов при гиперлипидемии на течение ДР, хотя и включали малое количество больных и были непродолжительными, но уже указывали на пользу статинов в отношении снижения выраженности твердых экссудатов и отека макулы [7, 8]. Так, годичное исследование у 6 больных показало регресс твердых экссудатов у всей группы, уменьшение количества микроаневризм у 4 больных и улучшение остроты зрения у 1 пациента на фоне приема правостатина (общий холестерин и ЛПНП снизились на 40%). Некоторые работы выявили, что прием статинов может предотвратить развитие кровоизлияния в стекловидное тело. Возможными механизмами действия статинов в торможении прогрессирования ДР, кроме их основного гиполипидемического эффекта, считают угнетение адгезии лейкоцитов в эндотелии сосудов сетчатки со снижением их аккумуляции и блокирование действия конечных продуктов гликирования и их рецепторов [9].

Однако результаты исследования The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), включившего 2 830 больных СД 2-го типа, выявили противоречивые данные: не было отмечено снижения скорости прогрессирования ДР на фоне приема аторвастатина [10]. Следует отметить, что исследование имело некоторые недостатки – только у 65% больных в начале исследования было уточнено наличие ДР. В пользу отсутствия положительного эффекта статинов могут свидетельствовать данные первого эпидемиологического исследования с участием 684 больных СД мужского пола из когорты 5 441 больных СД в Birmingham Veterans Affairs Medical Center (США), в котором не было отмечено достоверной связи применения статинов, длительности гиполипидемической терапии с риском развития ДР [11].

Исследования с применением препаратов – производных фиброевой кислоты (клофибрат, атромид), выполненные в 1960-х гг., продемонстрировали, что снижение гиперлипидемии может уменьшать выраженность твердых экссудатов и лишь несколько улучшить остроту зрения [12, 13]. Далее те же результаты были получены немецкими исследователями при назначении этофибрата 10 больным СД 2-го типа с гиперлипопротеинемией 2b-типа и макулопатией [14].

Особый интерес привлекли опубликованные в 2007 г. результаты исследования, проведенного в рамках международного рандомизированного исследования FIELD [15]. В него были включены 1 012 человек для оценки влияния лечения фенофибратом на прогрессирование ДР. Так, по данным авторов, необходимость в проведении ЛК сетчатки была выше в группе больных с неудовлетворительным контролем гликемии, гипертензии независимо от группы. В группе лечения была достоверно ниже потребность в проведении первой ЛК сетчатки (164 больных vs 238 больных ($p = 0,0002$)), а частота прогрессирования ретинопатии на две степе-

ни по классификации ETDRS была достоверно ниже у больных с предшествующей ДР (4 больных vs 14 больных; $p = 0,004$). Однако этот показатель значимо не различался в общем между группами (46 vs 57; $p = 0,19$) и у больных без предшествующей ретинопатии (43 vs 43; $p = 0,87$). Следовательно, в группе пациентов, принимавших фенофибрат, наблюдалось значительное снижение числа больных, достигших конечной комбинированной точки наблюдения, – потребность в ЛК сетчатки уменьшилась на 37%, развитие отека макулы – на 51% и прогрессирование ДР – на 79% ($p = 0,022$).

Предполагаемые механизмы ретино-протективного действия фенофибрата:

- подавление фактора роста фибробластов, экспрессии VEGF и его рецептора (VEGFR₂) [16, 17];
- торможение апоптоза эндотелиальных клеток сетчатки, вызванное гипергликемией [18];
- угнетение продукции молекул адгезии в эндотелии [19];
- повышение образования антиоксидантных ферментов и их активация (супероксид дисмутаза и глутатион пероксидаза) [20];
- снижение проницаемости в системе гемато-ретиального барьера.

В 2010 г. стали известны результаты исследования ACCORD-EYE с участием 2 856 человек из популяции больных СД 2-го типа [21]. В исследовании оценивалось прогрессирование ДР по шкале ETDRS – от ее отсутствия (10 баллов) до уровня пролиферативной ДР высокого риска (71 балл). Анализ полученных данных продемонстрировал, что в группе лечения симвастатином и фенофибратом скорость прогрессирования ДР была достоверно ниже – 6,5% по сравнению с группой, где к статину добавлялось плацебо (10,2%) ($p = 0,006$), при этом скорость снижения остроты зрения была одинакова – 23,7 против 24,5%. Необходимо отметить, что у больных с более интенсивным контролем углеводного обмена (гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) 6,4%) прогрессирование ДР наблюдалось у 7,3% в отличие от 10,4% ($p = 0,003$) в группе стандартной терапии (HbA_{1c} 7,5%), хотя в этом же исследовании ACCORD продемонстрированы нежелательные результаты со стороны сердечно-сосудистой системы при жестком контроле гликемии. Нормализация АД с интенсивным лечением артериальной гипертензии не имела существенного влияния на темпы прогрессирования ДР: в группе больных с более жестким контролем АД (достигнутый уровень систолического АД 117 мм рт. ст.) и в группе больных на стандартной терапии (достигнутый уровень систолического АД 133 мм рт. ст.) частота прогрессирования ДР достоверно не различалась (10,4 и 8,8% соответственно). Подобные данные были получены и в исследовании The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) [22]. Таким образом, исследование ACCORD-EYE подтвердило результаты FIELD Study и показало, что, наряду с более жестким контролем гликемии, прием симвастатина с фенофибритом с гиполипидемической целью может тормозить прогрессирование ДР при СД 2-го типа.

Несмотря на имеющиеся данные многих исследований, роль дислипидемии в развитии ДР до сих пор недостаточно изучена. Недавние исследования продемонстрировали, что именно производные 12- и 15-липоксигеназы (12/15 LOX) (ферменты, катализирующие диоксигенацию полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК)) – 12- и 15-гидрокси-эцосатетреановые кислоты (12/15-HETEs) вовлечены в патогенез ДР [23]. Под их воздействием нарушается баланс между содержанием VEGF и пигментного фактора эпителиального происхождения (PEDF), который отвечает за поддержание несосудистой структуры сетчатки путем активации процессов апоптоза эндотелиальных клеток капилляров и ответственен за регуляцию иннервации сетчатки. При ДР происходит активация экспрессии VEGF в сетчатке клетками Мюллера и снижение секреции PEDF клетками эпителия сетчатки, приводящие к микроваскулярной дисфункции сетчатки.

С другой стороны, 12/15-HETEs активируют рецепторы к VEGF (VEGFR2) посредством окисления протеинтирозинфосфатазы [24]. Эти процессы, сопровождаемые активацией НАДФ оксидазы с образованием активных форм кислорода (ROS), ведут к снижению барьерной функции эндотелиальных клеток с развитием повышенной проницаемости сетчатки и прогрессированию ДР.

В настоящее время предполагают, что в патогенетическом механизме ДР, в частности в формировании воспа-

лительных изменений в сетчатке, одно из ведущих мест играет повышение п6-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), таких как АА с одновременным уменьшением содержания п3-ПНЖК (докозагексаеновая кислота или омега-3), которая считается источником образования нейтропротектина D1, резолвинов и липоксинов, обладающих свойствами, препятствующими развитию микрососудистых осложнений СД [25]. Кроме того, при снижении п3-ПНЖК наблюдается активация сфингомиелиназы, лизосомального фермента, превращающего сфингомиелин (мембранный липид) в провоспалительные и проапоптотические церамиды, которые оказывают соответствующее воздействие на сосуды сетчатки. Эти данные подвигли исследователей на активное изучение влияния применения п3-ПНЖК на прогрессирование ДР у животных. Так, при обогащении сетчатки докозагексаеновой кислотой наблюдалось образование из 12/15-LOX уже противовоспалительных и ангиостатических метаболитов (нейтропротектин D1, резолвины и липоксины) вместо продукции провоспалительных и проангиогенных липидных производных (HETEs), что предполагает некоторую зависимость активности эндогенной 12/15-LOX от окружающего фактора. Полученные данные свидетельствуют, что подавление 12/15-LOX или прием класса омега-3 ПНЖК может обсуждаться как перспективная альтернативная терапевтическая стратегия при лечении ДР.



ЛИТЕРАТУРА

- Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*, 1991, 98(8): 1261–1265.
- Chew E.Y., Klein M.L., Ferris F.L. et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114(9): 1079–1084.
- Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM et al. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004, 53(11): 2883–2892.
- Rema M, Srivastava BK, Anitha B et al. Association of serum lipids with diabetic retinopathy in urban South Indians – the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study-2. *Diabet Med*, 2006, 23(9): 1029–1036.
- Smolders B, Lemmers R, Thijs V. Lipoprotein(a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke*, 2007, 38(6): 1959–1966.
- Stitt AW, Frizzell N, Thorpe SR. Advanced glycation and advanced lipoxidation: possible role in initiation and progression of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des*, 2004, 10(27): 3349–3360.
- Gordon B, Chang S, Kavanagh M et al. The effect of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 1991, 112(4): 385–391.
- Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 56(1): 1–11.
- Wassmann S, Laufs U, Muller K et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 300–305.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364(9435): 685–696.
- Zhang J, McGwin GJ. Association of statin use with the risk of developing diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 2007 Aug, 125(8): 1096–1099.
- Harrold BP, Marmion VJ, Gough KR. A double-blind controlled trial of clofibrate in the treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1969, 18(5): 285–291.
- Duncan LJ, Cullen JF, Ireland JT et al. A three-year trial of atorvastatin in exudative diabetic retinopathy. *Diabetes*, 1968, 17(7): 458–467.
- Cullen JF, Town SM, Campbell CJ. Double-blind trial of Atromid-S in exudative diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1994, 94(2): 554–562.
- Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 370(9600): 1687–1697.
- Panigrahy D, Kaipainen A, Huang S et al. PPARα agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 985–990.
- Meissner M, Stein M, Urbich C et al. PPARα activators inhibit vascular endothelial growth factor receptor-2 expression by repressing Sp1-dependent DNA binding and transactivation. *Circ Res*, 2004, 94: 324–332.
- Tomizawa A, Hattori Y, Inoue T et al. Fenofibrate suppresses microvascular inflammation and apoptosis through adenosine monophosphate-activated protein kinase activation. *Metabolism*, 2011, 60: 513–522.
- Marx N, Sukhova GK, Collins T et al. PPARα activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation*, 1999, 99: 3125–3131.
- Ibarra-Lara L, Hong E, Soria-Castro E et al. Clofibrate PPARα activation reduces oxidative stress and improves ultrastructure and ventricular hemodynamics in no-flow myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 60: 323–334.
- Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. ACCORD Study Group. ACCORD Eye Study Group Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2010, 363: 233–244.
- Morton J, Zoungas S, Li Q et al. ADVANCE Collaborative Group. Low HDL cholesterol and the risk of diabetic nephropathy and retinopathy: results of the ADVANCE study. *Diabetes Care*, 2012, 35(11): 2201–2206.
- Ibrahim AS, Tawfik AM, Hussein KA et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits retinal microvascular dysfunction induced by 12/15-lipoxygenase-derived eicosanoids. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1851(3): 290–298.
- Ibrahim AS, Elshafey S, Sellak H et al. A lipidomic screen of hyperglycemia-treated HRECs links 12/15-Lipoxygenase to microvascular dysfunction during diabetic retinopathy via NADPH oxidase. *J Lipid Res*, 2015, 56(3): 599–611.
- SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res*, 2005, 24(1): 87–138.