

Генетичні маркери, пов'язані з ризиком розвитку діабетичної ретинопатії та метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки, у хворих на цукровий діабет 2 типу



Б. М. Козак¹, М. І. Чопей²,
К. С. Афанасьєва², Р. Л. Скрипник¹,

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Постійне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) у всьому світі та недостатня ефективність заходів профілактики розвитку серйозних судинних ускладнень, зокрема діабетичної ретинопатії (ДР), що є основною причиною сліпоти, потребують пошуку та впровадження в клінічну практику ранніх маркерів розвитку й прогресування патологічних станів [1—5].

Нині приділяють велике значення ранньому виявленню та модифікації чинників ризику розвитку судинних ускладнень ЦД, а також корекції коморбідних станів, що значною мірою впливають на розвиток і прогресування ДР [6—11]. При вивченні взаємовпливу ЦД та метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) виявлено позитивну кореляцію між швидкістю прогресування ДР і ступенем фіброзу печінки [12, 13].

Важливим чинником як виникнення, так і прогресування патологічних процесів в організмі є генетична схильність. Певні мутації генів можуть впливати на перебіг захворювання та розвиток ускладнень, а визначення генетичних маркерів дає змогу виявляти осіб групи ризику та застосовувати персоналізований підхід до ведення пацієнтів. За літературними даними, гени, асоційовані з ДР, розташовані на кількох хромосомах — 1-й (*SELP*, *NVL*, *MTHFR*, *CRP*),

7-й (*eNOS*, *AR*, *IL-6*, *PAI-1*), а найміцніший зв'язок між ретинопатією та генетичними поліморфізмами виявлено для генів *VEGF* (6-та хромосома) та *ACE* (17-та хромосома) [14—16].

В останні десятиліття відкрито нові гени та генетичні локуси, пов'язані з ДР, такі як *AKR1B1*, *COL18A1*, *GLUT1*, *MMP9*, *CFH* і *HIF1* [17—20]. Так, ген *AKR1B1* впливає на посилення запальних реакцій у клітинах сітківки і пов'язаний із підвищенням експресії фактора росту ендотелію судин (*VEGF*) та прозапальних цитокінів, що відіграє провідну роль у патогенезі ДР [21]. Саме варіації гена *AKR1B1* за результатами метааналізу найтісніше пов'язані з ДР у хворих на ЦД 1 і 2 типу [22]. Установлено зв'язок низки поліморфізмів генів *AKR1B1*, *ALR2* та *PNPLA3* із підвищеним ризиком розвитку діабетичної нефропатії [23, 24], ДР [25, 26] і МАСХП [27—29], відповідно.

Проте результати генетичних досліджень переважно стосуються окремих етнічних груп або національностей, вони часто є сумнівними та суперечливими (різні роботи демонструють відсутність або наявність зв'язку між поліморфізмами певних генів і ризиком розвитку певних хвороб чи ускладнень), а виявлені частоти алелів є характеристикою саме цих обстежуваних груп [30—33].

Козак Богдан Михайлович, аспірант кафедри офтальмології. E-mail: kozak_bogdan@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0009-0002-9242-8460>; Чопей Мар'яна Ігорівна, к. біол. н., асистент. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9482-7521>; Афанасьєва Катерина Сергіївна, д. біол. н., доцент, зав. кафедри загальної та медичної генетики. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1349-2767>; Скрипник Рімма Леонідівна, д. мед. н., проф. кафедри офтальмології, проректорка з науково-педагогічної роботи, міжнародних зв'язків та європейської інтеграції. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8463-1701>

Мета роботи — вивчити зв'язок поліморфізмів генів *AKR1B1* (rs759853, rs9640883) та *PNPLA3* (rs738409) із ризиком розвитку діабетичної ретинопатії та метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було залучено 80 хворих на ЦД 2 типу (середній вік становив $64,3 \pm 7,8$ року), яких розділили на 4 групи залежно від наявності ДР і МАСХП: перша група — 20 хворих (7 жінок і 13 чоловіків) без ДР та патології печінки, друга група — 20 (9 жінок і 11 чоловіків) хворих на МАСХП, третя група — 20 (14 жінок і 6 чоловіків) хворих з ДР, четверта група — 20 пацієнтів (5 жінок і 15 чоловіків) з поєднаною патологією ДР і МАСХП.

Визначення генотипів за поліморфізмами rs759853 і rs9640883 гена *AKR1B1* та поліморфізмом rs738409 гена *PNPLA3* здійснювали за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для аналізу ДНК виділяли з лейкоцитів венозної крові з використанням набору для виділення нуклеїнових кислот на основі магнітного сорбенту («Biosorp», Україна). Аналіз поліморфних локусів проводили за допомогою ПЛР-системи в режимі реального часу Gentier48E (lanlong, Китай) із використанням уніфікованих тест-систем для проведення кількісної ПЛР («Biosorp», Україна). Для кожного поліморфізму під час проведення реакції була здійснена детекція двох алелів, на основі чого визначали генотип пацієнта. У кожній реакції визначали також наявність послідовності внутрішнього контролю — гена «домашнього господарства», ампліфікація якого має спостерігатися в усіх пацієнтів (лише за умови позитивного результату визначення генотипу для зразка вважали валідним). Також при кожній постановці ПЛР аналізували позитивний контрольний зразок (наявні всі послідовності-мішені, що досліджувалися: два алеля відповідного поліморфізму та внутрішній контроль) і негативний контрольний зразок (відсутні будь-які ДНК-мішені).

Частоту алелів (f) для кожного поліморфізму визначали на основі частот виявлених генотипів за допомогою формули:

$$f = f_1 + \frac{1}{2} f_2,$$

де f_1 — частка пацієнтів з гомозиготним генотипом за досліджуваним алелем; f_2 — частка пацієнтів з гетерозиготним генотипом.

Для розрахунку відношення шансів (ВШ) і відносного ризику (ВР) для кожного генетичного маркера (алеля або генотипу) пацієнтів, які мали МАСХП, ДР

або обидві патології одночасно при ЦД 2 типу, розділили на дві підгрупи: а — пацієнти із зазначеними патологіями та наявним генетичним маркером, що аналізується, с — пацієнти без патології та відсутністю відповідного генетичного маркера. Пацієнтів контрольної групи (з ЦД 2 типу без патологій) також розділили на дві підгрупи: b — з наявним генетичним маркером, d — з відсутнім генетичним маркером. Розрахунок ВШ і ВР здійснювали окремо для кожного генетичного маркера за допомогою відповідних формул:

$$\text{ВШ} = a \cdot d / (b \cdot c),$$

$$\text{ВР} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}.$$

Вірогідність відмінностей між досліджуваними параметрами визначали за допомогою методу χ^2 . Для параметрів ВШ і ВР розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі визначили частоту генотипів й алелів для поліморфізмів rs759853 та rs9640883 гена *AKR1B1*. Для поліморфізму rs759853 найбільшу частоту виявлено для генотипу AG (група 1 — 0,69, група 2 — 0,55, група 3 — 0,75, група 4 — 0,71). У групі 4 пацієнтів з генотипом GG не виявлено, проте лише в цій групі були наявні пацієнти з генотипом AA, частота якого становила 0,29 (табл. 1). Установлено переважання гетерозиготних генотипів для поліморфізму гена *AKR1B1* rs9640883. Генотип GG був відсутній у контрольній групі, а генотип AA — у групі 3 (див. табл. 1). Аналіз частот алелів виявив, що алель G поліморфізму rs759853 траплявся з найнижчою частотою в групі 4, тобто у пацієнтів, в яких були наявні як ДР, так і МАСХП. Частота алеля A в групі 4 була приблизно вдвічі більшою, ніж в інших групах. Як зниження частоти алеля G, так і підвищення частоти алеля A у 4-й групі майже досягло статистичної значущості ($p = 0,05$ і $p = 0,1$). За даними літератури, алель A асоційований з вищим ризиком розвитку діабетичної ретинопатії в пацієнтів із ЦД 2 типу [34]. Можливо, саме цим пояснюється виявлення гомозиготного генотипу за цим алелем лише в пацієнтів із ДР та МАСХП на тлі ЦД 2 типу. Для алелів A та G поліморфізму rs9640883 не виявлено вірогідної різниці за частотою між групами (див. табл. 1).

Наступним етапом визначали зв'язок досліджуваних генотипів й алелів поліморфізмів rs759853 та rs9640883 гена *AKR1B1* із ризиком розвитку ДР і МАСХП. Для цього розраховували два показники, які

Таблиця 1

Частота генотипів й алелів поліморфізмів rs759853 і rs9640883 гена AKR1B1 у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу

Поліморфізм	rs759853					rs9640883				
	Генотип/алель	AA	AG	GG	A	G	AA	AG	GG	A
Група 1 (контрольна)	0	0,69	0,31	0,35	0,65	0,15	0,85	0	0,58	0,42
Група 2	0	0,55	0,45	0,27	0,73	0,10	0,80	0,10	0,50	0,50
Група 3	0	0,75	0,25	0,38	0,63	0	0,75	0,25	0,38	0,63
Група 4	0,29	0,71	0	0,64	0,36	0,14	0,57	0,29	0,43	0,57

Таблиця 2

Асоціації генотипів й алелів поліморфізмів rs759853 та rs9640883 гена AKR1B1

Поліморфізм	Генотип/алель	rs759853					rs9640883				
		AA	AG	GG	A	G	AA	AG	GG	A	G
Група 2	ВШ	1,32	0,7	0,87	1,16	0,76	0,73	0,44	1,53	0,65	1,36
	ВР	1,14	0,84	0,93	1,08	0,87	0,85	0,69	1,23	0,82	1,18
Група 3	ВШ	1,39	1,22	0,35*	2,89*	0,72	0,39	0,36	1,87*	0,54	2,55*
	ВР	1,17	1,12	0,54	1,84	0,85	0,58	0,64	1,34	0,75	1,74
Група 4	ВШ	1,94*	1,11	–	2,03*	0,03*	0,91	0,24*	1,94*	0,52	1,09
	ВР	1,37	1,06	–	1,46	0,43	0,96	0,55	1,37	0,73	1,05

Примітка. «–» — генотип не виявлено.

* $p < 0,05$.

дають змогу встановлювати асоціацію між досліджуваним генетичним маркером і ймовірністю розвитку певної патології, — ВШ і ВР. Статистична вірогідність встановлена лише для ВШ, тоді як для ВР спостерігали лише тенденцію до змін (табл. 2).

Установлено, що алель А поліморфізму rs759853 вірогідно асоційований із ризиком розвитку ДР у пацієнтів із ЦД 2 типу (група 3), а також з ризиком розвитку одночасно ДР та МАСХП (група 4). Так, наявність цього алеля в генотипі пацієнта супроводжувалася зростанням ризику розвитку ДР майже втричі порівняно з контрольною групою (ВШ = 2,89), тоді як ризик розвитку одночасно обох ускладнень при ЦД 2 типу зростав удвічі (ВШ = 2,03). Виявлено суттєве зниження ризику розвитку ускладнень при ЦД 2 типу в пацієнтів групи 4 за наявності в генотипі алелю G (ВШ = 0,025), а також вірогідну асоціацію

між генотипом AA поліморфізму rs759853 і ризиком розвитку ДР та МАСХП при ЦД 2 типу (ВШ = 1,94) і суттєве зниження ризику розвитку ДР для пацієнтів із генотипом GG (ВШ для групи 3 порівняно з контрольною групою становило 0,35), тоді як пацієнтів із таким генотипом у 4-й групі взагалі не виявлено. Таким чином, встановлено, що наявність алеля А поліморфізму rs759853 гена AKR1B1, особливо в гомозиготному стані пов'язана з високим ризиком розвитку ДР в пацієнтів із ЦД 2 типу, а наявність алеля G, зокрема в гомозиготному генотипі, є сприятливим генетичним маркером щодо цього ускладнення. Для групи 2 вірогідних асоціацій генотипів й алелів цього поліморфізму з ризиком розвитку ускладнень МАСХП при ЦД 2 типу не виявлено.

Для поліморфізму rs9640883 гена AKR1B1 встановлено вірогідну асоціацію між генотипом GG

Таблиця 3
Частота генотипів й алелів поліморфізму rs738409 гена PNPLA3 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та патологічними станами на його тлі

Група	CC	CG	GG	C	G
1 (контрольна)	0,54	0,46	0	0,77	0,23
2	0,80	0,20	0	0,90	0,10
3	0,57	0,43	0	0,79	0,21
4	0,50	0,38	0,13	0,69	0,31

Таблиця 4
Асоціації генотипів та алелів поліморфізму rs738409 гена PNPLA3

Група		CC	CG	GG	C	G
2	ВШ	1,71	0,42	1,15	0,87	0,42
	BP	1,32	0,64	1,07	0,93	0,66
3	ВШ	0,98	0,78	1,19	0,84	0,88
	BP	0,99	0,88	1,09	0,92	0,94
4	ВШ	0,86	0,7	1,36	0,73	1,17
	BP	0,94	0,83	1,16	0,86	1,08

і ризиком розвитку ДР у пацієнтів із ЦД 2 типу (у групах 3 і 4 ризик розвитку ускладнення зростав майже вдвічі порівняно з контрольною групою (ВШ = 1,87 і ВШ = 1,94 відповідно). Для групи 3 також виявлено вірогідну асоціацію між наявністю алеля G у генотипі та ризиком розвитку ДР (ВШ = 2,55), тоді як у пацієнтів із наявністю ДР і МАСХП одночасно такої асоціації з алелем G не встановлено, а для пацієнтів із гетерозиготним генотипом цього поліморфізму зареєстрували зниження ризику розвитку одночасно двох патологій порівняно з контрольною групою (ВШ = 0,24). Це дещо суперечить літературним даним, згідно з якими наявність алеля G у генотипі пацієнтів супроводжується зростанням ризику розвитку ДР [34], що потребує проведення досліджень. Як і для першого поліморфізму зазначеного гена вірогідних асоціацій між різними генотипами та алелями й ризиком розвитку МАСХП (група 2 порівняно з контролем) не виявлено.

Проведено аналіз частоти генотипів й алелів поліморфізму rs738409 гена PNPLA3. На відміну від результатів, отриманих для двох поліморфізмів гена AKR1B1, гетерозиготні генотипи не переважають в жодній із груп. З однаковою частотою, окрім групи 2, виявляли генотипи CC і GC. Лише в єдиного пацієнта з ДР та МАСХП виявлено гомозиготний генотип GG. Відповідно, для всіх груп встановлено значно вищу частоту алеля C порівняно з алелем G (табл. 3).

Також проведено пошук можливих асоціацій генотипів й алелів поліморфізму rs738409 гена PNPLA3 із ризиком розвитку зазначених патологій при ЦД 2 типу (табл. 4). Однак для цього поліморфізму не встановлено вірогідних асоціацій між певним генотипом чи наявністю певного алеля з ризиком розвитку ДР, МАСХП чи обох патологій одночасно у пацієнтів з ЦД 2 типу порівняно з контрольною групою.

ВИСНОВКИ

Наявність алеля A поліморфізму rs759853 гена AKR1B1, особливо в гомозиготному стані, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ДР у пацієнтів із ЦД 2 типу. Наявність алеля G, особливо в генотипі GG, можна розглядати як сприятливий генетичний маркер щодо зниження ризику виникнення цього ускладнення.

За наявності поліморфізму rs9640883 гена AKR1B1 виявлено вірогідну асоціацію між генотипом GG і ризиком розвитку ДР у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Отримані результати підтверджують актуальність і важливість визначення генетичних маркерів у хворих на ЦД 2 типу для підвищення ефективності ранньої діагностики ДР та вдосконалення індивідуалізованого підходу до ведення пацієнтів із коморбідним профілем.

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

Джерела фінансування. Дослідження не отримувало додаткового фінансування.

Дослідження є фрагментом дисертаційної роботи аспіранта Б. М. Козака.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — К. С. Афанасьєва, Р. Л. Скрипник; збір матеріалу, написання тексту — Б. М. Козак; опрацювання матеріалу — Б. М. Козак, М. І. Чопей; редагування — К. С. Афанасьєва.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023 Jul 15;402(10397):203-234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6. Epub 2023 Jun 22. Erratum in: *Lancet*. 2023 Sep 30;402(10408):1132. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02044-5. Erratum in: *Lancet*. 2025 Jan 18;405(10474):202. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00053-4. PMID: 37356446; PMCID: PMC10364581.
- Bhatwadekar AD, Shughoury A, Belamkar A, Ciulla TA. Genetics of Diabetic Retinopathy, a Leading Cause of Irreversible Blindness in the Industrialized World. *Genes (Basel)*. 2021 Jul 31;12(8):1200. doi: 10.3390/genes12081200. PMID: 34440374; PMCID: PMC8394456.
- Cai K, Liu YP, Wang D. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 Jan;39(1):e3586. doi: 10.1002/dmrr.3586. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36286346.
- Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, Hernández C, Scanlon P, Peto T, Simó R. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Apr;8(4):337-347. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30411-5. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32113513.
- Hernández-Teixidó C, Barrot de la Puente J, Miravet Jiménez S, Fernández-Camins B, Mauricio D, Romero Aroca P, Vlacho B, Franch-Nadal J. Incidence of Diabetic Retinopathy in Individuals with Type 2 Diabetes: A Study Using Real-World Data. *J Clin Med*. 2024 Nov 23;13(23):7083. doi: 10.3390/jcm13237083. PMID: 39685542; PMCID: PMC11642251.
- Trott M, Driscoll R, Pardhan S. Associations between diabetic retinopathy and modifiable risk factors: An umbrella review of meta-analyses. *Diabet Med*. 2022 Jun;39(6):e14796. doi: 10.1111/dme.14796. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35094425.
- Jiang Y, Fan H, Xie J, Xu Y, Sun X. Association between adipocytokines and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Oct 6;14:1271027. doi: 10.3389/fendo.2023.1271027. PMID: 37867518; PMCID: PMC10588646.
- Qian HY, Wei XH, Huang JO. Inflammatory mechanisms in diabetic retinopathy: pathogenic roles and therapeutic perspectives. *Am J Transl Res*. 2025 Aug 15;17(8):6262-6274. doi: 10.62347/GBF05856.
- Zhang X, Liu Y, Xia M, Yang M, Wu Y, Zhang F. Multi-omics analysis of potential metabolic networks linking peripheral metabolic changes to inflammatory retinal conditions in STZ-induced early diabetic retinopathy. *Biochem Biophys Rep*. 2025 Aug 22;43:102182. doi: 10.1016/j.bbrep.2025.102182. PMID: 40937330; PMCID: PMC12420515.
- Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*. 2020 Oct;37:101799. doi: 10.1016/j.redox.2020.101799. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33248932; PMCID: PMC7767789.
- Kaur P, Kotru S, Singh S, Munshi A. miRNA signatures in diabetic retinopathy and nephropathy: delineating underlying mechanisms. *J Physiol Biochem*. 2022 Feb;78(1):19-37. doi: 10.1007/s13105-021-00867-0. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35098434.
- Zhang GH, Yuan TH, Yue ZS, Wang L, Dou GR. The presence of diabetic retinopathy closely associated with the progression of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of observational studies. *Front Mol Biosci*. 2022 Nov 15;9:1019899. doi: 10.3389/fmolb.2022.1019899. PMID: 36458094; PMCID: PMC9706004.
- Erman H, Boyuk B, Arslan S, Akin S, Keskin Ö. Noninvasive Liver Fibrosis Indices as Indicators of Microvascular and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes. *Metab Syndr Relat Disord*. 2024 Oct;22(8):619-625. doi: 10.1089/met.2024.0022. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38836748.
- Pei X, Huang D, Li Z. Genetic insights and emerging therapeutics in diabetic retinopathy: from molecular pathways to personalized medicine. *Front Genet*. 2024 Aug 22;15:1416924. doi: 10.3389/fgene.2024.1416924. PMID: 39246572; PMCID: PMC11378321.
- Sienkiewicz-Szlapka E, Fiedorowicz E, Król-Grzymała A, Kordulewska N, Rozmus D, Cieślińska A, Grzybowski A. The Role of Genetic Polymorphisms in Diabetic Retinopathy: Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 1;24(21):15865. doi: 10.3390/ijms242115865. PMID: 37958858; PMCID: PMC10650381.
- Biswas S, Coyle A, Chen S, Gostimir M, Gonder J, Chakrabarti S. Expressions of Serum lncRNAs in Diabetic Retinopathy - A Potential Diagnostic Tool. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 7;13:851967. doi: 10.3389/fendo.2022.851967. PMID: 35464068; PMCID: PMC9022211.
- Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2009 Sep;58(9):2137-47. doi: 10.2337/db09-0059. Epub 2009 Jul 8. PMID: 19587357; PMCID: PMC2731535.
- Wang JH, Roberts GE, Liu GS. Updates on Gene Therapy for Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2020 May 16;20(7):22. doi: 10.1007/s11892-020-01308-w. PMID: 32415508; PMCID: PMC7228867.
- Bhatwadekar AD, Shughoury A, Belamkar A, Ciulla TA. Genetics of Diabetic Retinopathy, a Leading Cause of Irreversible Blindness in the Industrialized World. *Genes (Basel)*. 2021 Jul 31;12(8):1200. doi: 10.3390/genes12081200. PMID: 34440374; PMCID: PMC8394456.
- Biswas S, Coyle A, Chen S, Gostimir M, Gonder J, Chakrabarti S. Expressions of Serum lncRNAs in Diabetic Retinopathy - A Potential Diagnostic Tool. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 7;13:851967. doi: 10.3389/fendo.2022.851967. PMID: 35464068; PMCID: PMC9022211.
- Maqsood M, Waheed P, Rashid A, Majeed A, Mukhtar A. Aldose reductase gene polymorphism rs752010122 and retinopathy in type 2 diabetics. *J Pak Med Assoc*. 2023 May;73(5):978-982. doi: 10.47391/JPMA.6382. PMID: 37218221.
- Han J, Lando L, Skowronska-Krawczyk D, Chao DL. Genetics of Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2019 Jul 29;19(9):67. doi: 10.1007/s11892-019-1186-6. PMID: 31359159; PMCID: PMC10292832.
- Kaur N, Vanita V. Association of aldose reductase gene (AKR1B1) polymorphism with diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Nov;121:41-48. doi: 10.1016/j.diabres.2016.08.019. Epub 2016 Sep 8. PMID: 27640118.
- Dieter C, Lemos NE, de Faria Corrêa NR, Pellenz FM, Canani LH, Crispim D, Bauer AC. The A allele of the rs759853 single nucleotide polymorphism in

- the AKR1B1 gene confers risk for diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes from a Brazilian population. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Mar 8;66(1):12-18. doi: 10.20945/2359-399700000432. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35029856; PMCID: PMC9991038.
25. Mogilevskyy, S. and Bushuieva, O.V. 2026. Predicting the development of diabetic retinopathy based on identification of rs759853 and rs9640883 in the AKR1B1 gene. *Ukrainian Journal of Ophthalmology.* 4 (Mar. 2026), 3-8. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh2017438>.
 26. Wihandani DM, Suastika K, Agus Bagiada IN, Malik SG. Polymorphisms of Aldose Reductase (ALR2) Regulatory Gene are Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Type-2 Diabetes Mellitus Patients in Bali, Indonesia. *Open Ophthalmol J.* 2018 Oct 18;12:281-288. doi: 10.2174/1874364101812010281. PMID: 30450144; PMCID: PMC6198411.
 27. Das M, Biswas A, Goswami S, Deb R, Das S, Ray D. Association of the Rs738409 Polymorphism in PNPLA3 with Development and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2025;29(6):639-644. doi: 10.4103/ijem.ijem_57_25.
 28. Degirmenci I, Ozbayer C, Kebapci MN, Kurt H, Colak E, Gunes HV. Common variants of genes encoding TLR4 and TLR4 pathway members TIRAP and IRAK1 are effective on MCP1, IL6, IL1 β , and TNF α levels in type 2 diabetes and insulin resistance. *Inflamm Res.* 2019 Sep;68(9):801-814. doi: 10.1007/s00011-019-01263-7. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31222667.
 29. Jafarzadeh F, Javanbakht A, Bakhtar N, Dalvand A, Shabani M, Mehrbajad MM. Association between diabetic retinopathy and polymorphisms of cytokine genes: a systematic review and meta-analysis. *Int Ophthalmol.* 2022 Jan;42(1):349-361. doi: 10.1007/s10792-021-02011-9. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34432176.
 30. Prišćáková P, Minárik G, Repiská V. Candidate gene studies of diabetic retinopathy in human. *Mol Biol Rep.* 2016 Dec;43(12):1327-1345. doi: 10.1007/s11033-016-4075-y. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27730450; PMCID: PMC5102952.
 31. Mutlu İçduygu F, Alp E, Akgun E, Doğuizi S, Özer MA. The Relationship Between AKR1B1 rs759853 (C-106T) Polymorphism and the Diabetic Retinopathy Severity in Turkish Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Med Records.* 2023;5(1):146-52. doi: 10.37990/medr.1191976.
 32. Alnaji HA, Hassan AH, Omran R. Genetic polymorphism of AKR1B1 with diabetic retinopathy: A pilot study. *International Journal of Health Sciences.* 2022 May 25;6(S3):8310-8315. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS3.7898>.
 33. Cao M, Tian Z, Zhang L, Liu R, Guan Q, Jiang J. Genetic association of AKR1B1 gene polymorphism rs759853 with diabetic retinopathy risk: A meta-analysis. *Gene.* 2018 Nov 15;676:73-78. doi: 10.1016/j.gene.2018.07.014. Epub 2018 Jul 6. PMID: 30201105.
 34. Mogilevskyy S, Hudz AS, Panchenko YO, Bushuyeva OV, Zakharevych GE. New genetically determined risk factors of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus: final report. *Archive of Ukrainian Ophthalmology.* 2021;9:28-33. doi: 10.22141/2309-8147.9.3.2021.247906.

РЕЗЮМЕ

Визначення генетичних маркерів, пов'язаних із розвитком ускладнень або супутніх захворювань у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу, дасть змогу вдосконалити діагностику цих патологій і прогноз щодо їхнього перебігу.

Мета роботи — вивчити зв'язок поліморфізмів генів *AKR1B1* (rs759853, rs9640883) та *PNPLA3* (rs738409) із ризиком розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) та метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) у хворих на ЦД 2 типу.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 80 хворих (35 жінок і 45 чоловіків, середній вік — $(64,3 \pm 7,8)$ року) на ЦД 2 типу, яких розділили на 4 групи залежно від наявності ДР і МАСХП: перша група — 20 хворих без ДР та патології печінки, друга група — 20 хворих на МАСХП, третя група — 20 хворих з ДР, четверта група — 20 пацієнтів з поєднаною патологією ДР і МАСХП. Аналіз поліморфізмів rs759853 і rs9640883 гена *AKR1B1* та поліморфізму rs738409 гена *PNPLA3* проводили методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції із визначенням частоти алелів і генотипів та їхнього зв'язку з появою ДР та МАСХП.

Результати. Вивчення обох поліморфізмів гена *AKR1B1* (rs9640883, rs759853) показало, що в усіх групах переважав гетерозиготний генотип (AG). Виявлено кореляцію між генотипом GG поліморфізму rs9640883 гена *AKR1B1* та ризиком розвитку ДР, асоціацію алеля А поліморфізму rs759853 із ризиком розвитку як ДР, так і ДР та МАСХП одночасно. Гомозиготний генотип за алелем А зареєстровано лише в пацієнтів 4-ї групи. Наявність алеля G у гомозиготному генотипі можна розцінювати як показник зниження ризику розвитку ДР. Асоціацій поліморфізму rs738409 гена *PNPLA3* із ДР та МАСХП не виявлено.

Висновки. Виявлено вірогідну асоціацію між ризиком розвитку ДР і генотипом GG поліморфізму rs9640883 й алелем А поліморфізму rs759853 гена *AKR1B1* у хворих на цукровий діабет 2 типу. Отримані дані підтверджують доцільність визначення генетичних маркерів гена *AKR1B1* у хворих на ЦД 2 типу для ранньої діагностики ДР, особливо за наявності коморбідності з МАСХП.

Ключові слова: генетичні маркери, діабетична ретинопатія, цукровий діабет, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, поліморфізм.

ABSTRACT

Genetic markers associated with the risk of developing diabetic retinopathy and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes**B. M. Kozak¹, M. I. Chopei²,
K. S. Afanasieva², R. L. Skrypnyk¹**¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv² Taras Shevchenko National University of Kyiv

Research into genetic markers associated with the development of complications or comorbidities in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) will help improve the diagnosis and prognosis of these conditions.

Objective — to investigate the association between polymorphisms in the *AKR1B1* (rs759853, rs9640883) and *PNPLA3* (rs738409) genes with the risk of developing diabetic retinopathy (DR) and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. The study included 80 patients (35 women and 45 men, mean age — 64.3 ± 7.8 years) with type 2 diabetes and divided them into 4 groups based on the presence or absence of DR and MASLD. The first group consisted of 20 patients without DR and liver pathology, the second group consisted of 20 patients with MASLD the third group consisted of 20 patients with DR, and the fourth group consisted of 20 patients with combined DR and MASLD. Analysis of the rs759853 and rs9640883 polymorphisms of the *AKR1B1* gene and the rs738409 polymorphism of

the *PNPLA3* gene in all study patients was performed using quantitative PCR, followed by determination of allele and genotype frequencies and calculation of their association with the onset of DR and MASLD.

Results. In the analysis of both *AKR1B1* gene polymorphisms (rs9640883, rs759853), the AG heterozygous genotype was predominant in all four groups. A correlation was found between the GG genotype of the *AKR1B1* rs9640883 polymorphism and the risk of developing DR. In addition, an association was established between the A allele of the rs759853 polymorphism and the risk of developing both DR and DR and MASLD simultaneously. At the same time, the homozygous genotype for the A allele was found only in patients in Group 4. The presence of the G allele in the homozygous genotype of this same polymorphism may be interpreted as an indicator of a reduced risk of developing DR. No associations were found between the rs738409 polymorphism of the *PNPLA3* gene and DR or MASLD.

Conclusions. A statistically significant association was found between the risk of developing DR and the GG genotype of the rs9640883 polymorphism, as well as the A allele of the rs759853 polymorphism of the *AKR1B1* gene in patients with type 2 diabetes. The obtained data confirm the usefulness of determining genetic markers of the *AKR1B1* gene in patients with type 2 diabetes for the early diagnosis of DR, especially in the presence of comorbidity with MASLD.

Keywords: genetic markers, diabetic retinopathy, diabetes mellitus, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, polymorphism.

Дата надходження до редакції 29.03.2026 р.

Дата рецензування 24.04.2026 р.

Дата підписання статті до друку 04.06.2026 р.

Опубліковано 30.06.2026 р.