

© 2026 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**Як цитувати статтю:** Skrypnyk R, Kozak B. COMORBIDITY OF DIABETIC RETINOPATHY AND METABOLICALLY ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE. *East Ukr Med J.* 2026;14(2):390-396. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2026;14\(2\);390-396](https://doi.org/10.21272/eumj.2026;14(2);390-396)

## ABSTRACT

**Rimma Skrypnyk**

<https://orcid.org/0000-0002-8463-1701>

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Bogdan Kozak**

<https://orcid.org/0009-0002-9242-8460>

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## COMORBIDITY OF DIABETIC RETINOPATHY AND METABOLICALLY ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE

A personalized approach to the early diagnosis and prevention of diabetic retinopathy (DR) in patients with diabetes mellitus (DM) is currently a significant issue that requires investigation of comorbid effects, in particular in metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD). This is due to the increase in the incidence of diabetes and complications, such as diabetic retinopathy, which significantly reduces the quality of life and often leads to blindness. **Objective:** to study the characteristics of the development and course of DR in patients with type 2 diabetes and MASLD.

**Materials and methods:** The study included 62 patients with type 2 diabetes mellitus with DR. Patients were divided into two groups: I - patients with DR and MASLD and II - DR without liver pathology. In addition to general clinical and biochemical tests, all patients were determined by the NOMA index, BMI and liver fibrosis index. Anamnestic data on the occurrence and progression of DM, DR and MASLD were analyzed in detail. Elastography and optical coherence tomography were performed.

**Results.** Nonproliferative diabetic retinopathy was more common than proliferative in both groups, but the degree of damage and the rate of its progression were higher ( $p < 0.001$ ) in patients in the first group. Proliferative diabetic retinopathy was detected with a higher frequency in patients with MASLD. Patients with proliferative DR in both groups had a worse level of diabetes compensation and a higher liver fibrosis index compared to patients with nonproliferative DR. A direct correlation was found between the rate of progression of DR and the level of liver fibrosis in patients with MASLD.

**Conclusions.** The results of the study confirm the comorbidity of MASLD and DR in patients with type 2 diabetes. A direct correlation was found between the degree of liver fibrosis and the rate of

progression of DR. Therefore, MASLD screening with determination of the level of fibrosis in patients with type 2 diabetes can be used as one of the markers of the development and progression of DR.

**Keywords:** diabetic retinopathy; diabetes mellitus; metabolic dysfunction-associated liver disease; liver fibrosis; comorbidity.

**Corresponding author:** Bogdan Kozak, Graduate Student, Department of ophthalmology, Bogomolets National Medical University, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, 01601, Ukraine; email: [kozak\\_bogdan@ukr.net](mailto:kozak_bogdan@ukr.net)

## РЕЗЮМЕ

**Римма Скрипник**

<https://orcid.org/0000-0002-8463-1701>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Богдан Козак**

<https://orcid.org/0009-0002-9242-8460>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## КОМОРБІДНІСТЬ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ТА МЕТАБОЛІЧНО АСОЦІЙОВАНОЇ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

**Актуальність.** Індивідуалізований підхід до проблеми раннього виявлення і профілактики діабетичної ретинопатії (ДР) у хворих на цукровий діабет (ЦД) на сьогоднішній день є актуальною проблемою, що потребує вивчення коморбідних впливів, зокрема при метаболічно-асоційованій стеатотичній хворобі печінки (МАСХП). Це пов'язано із збільшенням випадків захворювань на цукровий діабет та ускладнень, таких як діабетична ретинопатія, що суттєво знижує якість життя та часто призводить до сліпоты.

**Мета дослідження:** вивчити особливості розвитку та перебігу діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з МАСХП.

**Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 62 хворих на цукровий діабет 2-го типу з наявністю ДР. Пацієнти були розподілені на дві групи: I-а - хворі з ДР та МАСХП і II-а - ДР без патології печінки. Всім хворим крім загальноклінічних та біохімічних аналізів визначались індекс НОМА, ІМТ та індекс фіброзу печінки. Детально аналізувались анамнестичні дані виникнення та прогресування ЦД, ДР та МАСХП. Виконувалась еластографія та оптична когерентна томографія.

**Результати.** Непроліферативна діабетична ретинопатія зустрічалась частіше ніж проліферативна в обох групах, але ступінь ушкодження і швидкість її прогресування були вищими ( $p < 0,001$ ) у пацієнтів першої групи. Проліферативна діабетична ретинопатія була виявлена з більшою частотою у пацієнтів з наявністю МАСХП. Пацієнти з таким захворюванням в обох групах мали гірший рівень компенсації цукрового діабету і вищі показники індексу фіброзу печінки у порівнянні з пацієнтами з непроліферативною ДР. А отже, виявлено прямий корелятивний зв'язок між швидкістю прогресування ДР та рівнем фіброзу печінки у хворих з МАСХП.

**Висновки.** Результати дослідження підтверджують коморбідний вплив МАСХП та ДР у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Виявлено наявність прямої кореляції між ступенем фіброзу печінки та швидкістю прогресування ДР. Отже, скринінг МАСХП з визначенням рівня фіброзу у хворих на цукровий діабет 2-го типу може застосовуватись як один з маркерів розвитку та прогресування ДР.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія; цукровий діабет; метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; фіброз печінки; коморбідність.

**Автор, відповідальний за листування:** Козак Богдан Михайлович, аспірант кафедри, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: [kozak\\_bogdan@ukr.net](mailto:kozak_bogdan@ukr.net)

## ВСТУП

Рання діагностика та профілактика діабетичної ретинопатії (ДР) на сьогоднішній день є важливим і актуальним питанням офтальмології у всьому світі. Це зумовлено стрімким ростом рівня захворюваності на цукровий діабет (ЦД) та його ускладнень, зокрема ДР, що веде до зниження якості життя та потенційно призводить до сліпоти [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Так, за останні десятиліття був більш детально досліджений патогенез ДР від теорії ангиогенезу, підконтрольного ендотеліальному фактору росту судин (VEGF), до складної взаємодії запальних, нейродегенеративних, метаболічних процесів, включаючи перекисне окислення ліпідів, мітохондріальну дисфункцію та апоптоз клітин [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Коморбідні стани пов'язані з метаболічною дисфункцією можуть лише інтенсифікувати ці прояви та збільшити ризик смерті у хворих на цукровий діабет приблизно у двічі. Так, згідно останніх статистичних даних [14, 15, 16], метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) зустрічається приблизно у 70% хворих на цукровий діабет 2-го типу, справляє негативні ефекти через системне вивільнення прозапальних, прооксидантних та профібротичних медіаторів, що сприяє розвитку позапечінкових ускладнень. Прогресування МАСХП тісно пов'язане з окислювальним стресом, вивільненням гепатокінів, зокрема фетуйну А, який може порушувати проникність судин. Таким чином, така патологія є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань та хронічної хвороби нирок. Дослідниками виявлено асоціацію між цим захворюванням та більш високою поширеністю серцево-судинної вегетативної нейропатії (DCAN) у хворих на ЦД 2-го типу, а також ризиком розвитку атеросклеротичного процесу, інфаркту міокарда та інсульту [17, 18, 19, 20].

Як показали дослідження останніх років, важливим фактором впливу печінки на розвиток та прогресування офтальмологічних захворювань є її здатність виробляти такі гепатокіни, як фактор росту фібробластів 21 (FGF-21), фактор росту гепатоцитів (HGF), адрипін та ангиопоетин-подібні білки (ANGPTL). Так, зниження продукції FGF-21 призводить до інтенсифікації судинної дисфункції та пошкодження сітківки ока. Говорячи про

підвищений рівень HGF, вчені стверджують що він сприяє неоваскуляризації, характерної саме для проліферативної ДР (ПДР). Зниження ж рівня адрипіну, яке спостерігається при МАСХП тісно пов'язане з порушенням ендотеліальної функції та посиленням судинного запалення. В свою чергу, ANGPTL3 асоційований з ДР у хворих на ЦД 2-го типу і його підвищена продукція при МАСХП призводить до дисліпідемії, тоді як ANGPTL4 знижує проникність судин сітківки, що особливо важливо для профілактики діабетичного макулярного набряку (ДМН) [19].

Окремої уваги заслуговує роль медіаторів запалення у розвитку ДР та МАСХП. Так цитокіни, хемокіни та адгезійні молекули, що беруть участь у запальних процесах при ДР, утворюють складну молекулярну мережу, яка сприяє прогресуванню захворювання шляхом активації процесів апоптозу сітківки та ангиогенезу. Серед різноманітних генетичних варіацій прозапальних цитокінів на сьогоднішній день найбільш впливовими вважаються фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та наступні інтерлейкіни - IL-6, IL-2, IL-5, IL-18 [20, 21]. У хворих на цукровий діабет концентрації TNF- $\alpha$  у сироватці крові та склоподібній рідині є суттєво вищими ніж у загальній популяції і корелюють зі стадіями ДР. Виявлено що саме поліморфізм rs1800629 в гені TNF- $\alpha$  значною мірою пов'язаний з розвитком ДР. Підвищення експресії TNF- $\alpha$  призводить до активації запалення, пошкодження сітківки і розвитку судинних аномалій [22].

IL-6 рідко присутній у клітинах здорових осіб, проте значно підвищується в умовах хронічної гіперглікемії. Відповідно, підвищений рівень IL-6 у сироватці крові пацієнтів з проліферативною ДР (ПДР), вказує на його системну та локальну роль у прогресуванні захворювання. Такі рівні IL-6 пов'язані з посиленням інсулінорезистентності та активацією гострофазової відповіді. При діабетичній ретинопатії IL-6 посилює накопичення лейкоцитів і активацію макрофагів у мікросудинах сітківки, а його підвищений рівень стабільно виявляється у склоподібному тілі та інших структурах ока хворих на ПДР. Встановлено, що навіть у пацієнтів з компенсованим глікемічним станом без діагностованої ретинопатії рівні IL-6 та VEGF у сльозовій рідині достовірно перевищують норму, тоді як системні рівні цих цитокінів можуть залишатися в межах референтних значень. Це

свідчить про те, що локальне запалення в тканинах ока може передувати системним проявам і бути раннім предиктором розвитку ДР [23].

Ряд клінічних досліджень показали позитивну кореляцію між концентраціями ІЛ-6 у сироватці крові та швидкістю прогресування і стадійністю ДР [24]. Як результат на сьогоднішній день вивчається можливість використання сироваткового рівня ІЛ-6 у якості діагностичного маркера розвитку ПДР. Також виявлено, що активація медіаторів запалення на ранніх стадіях ДР тісно пов'язані з мікросудинними змінами сітківки. Зокрема, варіант rs1800795 у гені ІЛ-6 може підвищувати експресію ІЛ-6, посилюючи запалення та завдаючи шкоди структурам сітківки [25]. Дослідження особливостей процесів запалення при діабетичній ретинопатії дає можливість краще зрозуміти розвиток захворювання на молекулярному рівні, адже хронічна гіперглікемія має вплив на різні біохімічні механізми, більшість з яких взаємопов'язані.

Незважаючи на дані про спільність патогенетичних механізмів, взаємозв'язок між ДР та МСХП залишається недостатньо вивченим та потребує подальших досліджень. Інсулінорезистентність, оксидативний стрес, хронічне запалення та ендотеліальна дисфункція є лише частиною механізмів, що призводять до двонаправленої взаємодії між патологією печінки та сітківки [26, 27]. Доведено, що при поєднанні ЦД 2-го типу та МАСХП спостерігається швидше прогресування патології печінки, ніж у пацієнтів без діабету; водночас виявлено позитивну кореляцію між ДР та ступенем фіброзу [28, 29, 30]. А отже, враховуючи дані про те що у хворих на ЦД 2-го типу високий індекс FIB-4 (>1,3) незалежно пов'язаний з суттєво підвищеним ризиком DCAN та нефропатії – пропонується застосовувати неінвазивне визначення рівня фіброзу печінки як прогностичний маркер розвитку та прогресування різних судинних ускладнень, включаючи ДР. Проте, літературні дані неоднорідні і окремі дослідження 2026 року ставлять під сумнів зроблені вище висновки, що лише підкреслює важливість вивчення взаємовпливу у подальшому [31, 32].

**Мета дослідження:** вивчити особливості розвитку та перебігу ДР у хворих на ЦД 2-го типу у поєднанні з МАСХП.

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження виконано за обсерваційним, випадок-контроль дизайном. Його проведення схвалене етичним комітетом комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О.Богомольця 25 листопада 2024 року. Експертиза підтвердила дотримання усіх

вимог Гельсінської декларації та усіх критеріїв STROBE. У дослідження, після отримання інформаційної згоди, включались пацієнти з ЦД 2-го типу, які більше 5-ти років не споживали алкоголь, або споживали менше 20г спирту на день. Вагітні жінки та хворі, що приймали гепатотоксичні препарати не приймали участь у дослідженні. Обстежено 62 хворих на цукровий діабет 2-го типу з ДР, що були розподілені на 2 групи в залежності від наявності або відсутності супутньої МАСХП. Першу групу склали 32 хворих з наявністю ДР та МАСХП (18 чоловіків і 14 жінок). У 2-у групу увійшло 30 хворих з ДР без патології печінки (20 чоловіків і 10 жінок). Середній вік пацієнтів, включених у дослідження, становив 64,3+/-7,8 років у першій групі та 62,7+/- 8,1 років у другій.

Всім хворим проводились загальноклінічні і біохімічні аналізи (СРБ, глікований гемоглобін, С-пептид, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛФ, загальний білірубін і його фракції, креатинін, ліпідограма), вивчались прояви метаболічної дисрегуляції, визначались ІМТ, індекс НОМА та індекс фіброзу печінки NAFLD Fibrosis Score (NFS), виконувалась еластографія. Крім традиційних офтальмологічних обстежень хворим з проліферативною ДР виконувалась оптична когерентна томографія (ОКТ). Також вивчались і зіставлялись анамнестичні дані (виникнення, лікування та швидкість прогресування ЦД, ДР і МАСХП).

Аналіз отриманих даних здійснювався за допомогою програмного забезпечення Statistica 10, StatTech v. 1.2.0 та Microsoft Excel. Первинний аналіз передбачав тестування на нормальність розподілу за Шапіро-Уїлком. Порівняльний аналіз середніх значень незалежних груп проводили за допомогою - критерію Стьюдента, а кореляційний аналіз — за Пірсоном. Рівень значущості, за якого результати вважалися достовірними, становив  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В обох групах частіше зустрічалась непроліферативна ретинопатія: її було діагностовано у 20-и пацієнтів першої групи (62,5%) та 21-го другої (73,3%). Проліферативна форма була виявлена у 12-и хворих першої групи (37,5%) та 8-ми пацієнтів 2-ї групи (26,7%). Ступінь ушкодження і швидкість прогресування непроліферативної ДР у пацієнтів з МАСХП були значнішими ( $p < 0,001$ ), ніж у групі без патології печінки. Пацієнти обох груп з проліферативною ретинопатією мали довший анамнез захворювання і гірший рівень компенсації цукрового діабету ніж пацієнти з непроліферативною ретинопатією. Не було виявлено

кореляції між рівнем індексу маси тіла (ІМТ) і швидкістю прогресування непроліферативної ДР. Пацієнти з проліферативною ретинопатією мали нижчі ІМТ та вищі показники індексу фіброзу печінки у порівнянні з пацієнтами з непроліферативною ретинопатією. Виявлено прямий корелятивний зв'язок між швидкістю прогресування проліферативної стадії ДР та ступенем фіброзу печінки згідно індексу фіброзу FIB-4 та результатів еластографії. Стрімкий розвиток проліферативної ДР в обох групах спостерігався частіше у чоловіків, але при наявності МАСХП у більш молодому віці та при вищих рівнях ІЛ – 6 у порівнянні з хворими без патології печінки. Хворі з поєднанням проліферативної ДР та МАСХП з прогресуючим фіброзом мали високі показники глікозильованого гемоглобіну, потребували значних об'ємів

медикаментозної терапії і важко досягали компенсації.

### ВИСНОВКИ

Отримані результати дослідження підтверджують вплив МАСХП на перебіг ДР у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Виявлено пряму кореляцію між швидкістю прогресування ДР та ризиком розвитку фіброзу печінки, що свідчить про патофізіологічну взаємообумовленість цих захворювань. Враховуючи отримані дані скринінг захворювань печінки, зокрема МАСХП, у хворих на ЦД 2-го типу є доцільним не тільки з огляду каморбідності, але може застосовуватись як маркер розвитку та прогресування ДР, який важливо розглядати у поєднанні з генетичними предикторами, що суттєво покращить ранню діагностику та профілактику судинних ускладнень цукрового діабету.

### ВКЛАД АВТОРІВ

Скрипник Р.Л. – концепція та дизайн роботи, редагування; Козак Б.М. – збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

### ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Зазначене дослідження виконувалося без грантової підтримки. Виконання дослідження проводилося у рамках виконання НДР кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

### КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи. Всі автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

### ВИКОРИСТАННЯ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ

Автори підтверджують, що під час написання чи редагування рукопису не використовувалися технології штучного інтелекту.

### ЕТИЧНЕ СХВАЛЕННЯ

Проведення дослідження було схвалене етичним комітетом комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О.Богомольця 25 листопада 2024 року. Експертиза підтвердила дотримання усіх вимог Гельсінської декларації та усіх критеріїв STROBE. Усі учасники надали підписані бланки інформаційної згоди.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: Looking forward to 2030. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 9;13:1077669. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1077669>. PMID: 36699020; PMCID: PMC9868457.
2. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>. Epub 2021 May 1. PMID: 33940045.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109119.

- <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract*. 2023 Oct;204:110945.
- <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110945>. PMID: 34879977; PMCID: PMC11057359.
4. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6). Epub 2023 Jun 22. Erratum in: *Lancet*. 2023 Sep 30;402(10408):1132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02044-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02044-5). Erratum in: *Lancet*. 2025 Jan 18;405(10474):202. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00053-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00053-4). PMID: 37356446; PMCID: PMC10364581.
  5. Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Sci Rep*. 2024 Mar 22;7(3):e2004. <https://doi.org/10.1002/hsr.2.2004>. PMID: 38524769; PMCID: PMC109585.
  6. 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. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3586>. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36286346.
  7. Hernández-Teixidó C, Barrot de la Puente J, Miravet Jiménez S, Fernández-Camins B, Mauricio D, Romero Aroca P, Vlachó 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. <https://doi.org/10.3390/jcm13237083>. PMID: 39685542; PMCID: PMC1164225.
  8. Tuli N, Moroz H, Jaffer A, Kulbay M, Tanya SM, Aslan FS, Ozdemir D, Ali SK, Qian CX. The Central Role of Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy: Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Diagnostics (Basel)*. 2026 Jan 26;16(3):392. <https://doi.org/10.3390/diagnostics16030392>. PMID: 41681711; PMCID: PMC12896838.
  9. 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. <https://doi.org/10.1111/dme.14796>. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35094425.
  10. 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. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1271027>. PMID: 37867518; PMCID: PMC10588646.
  11. 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. <https://doi.org/10.3390/genes12081200>. PMID: 34440374; PMCID: PMC8394456.
  12. Tarasewicz D, Conell C, Gilliam LK, Melles RB. Quantification of risk factors for diabetic retinopathy progression. *Acta Diabetol*. 2023 Mar;60(3):363-369. <https://doi.org/10.1007/s00592-022-02007-6>. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36527502
  13. Lam PY, Chow SC, Lam WC, Chow LLW, Fung NSK. Management of Patients with Newly Diagnosed Diabetic Mellitus: Ophthalmologic Outcomes in Intensive versus Conventional Glycemic Control. *Clin Ophthalmol*. 2021 Jun 25;15:2767-2785. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S301317>. PMID: 34234400; PMCID: PMC8243595.
  14. Akın S, Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2020 Oct;14(5):431-434. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.12.006>. Epub 2020 Jan 2. PMID: 31902582.
  15. Manilla V, Santopaolo F, Gasbarrini A, Ponziani FR. Type 2 Diabetes Mellitus and Liver Disease: Across the Gut-Liver Axis from Fibrosis to Cancer. *Nutrients*. 2023 May 29;15(11):2521. <https://doi.org/10.3390/nu15112521>. PMID: 37299482; PMCID: PMC10255218.
  16. Yuan TH, Yue ZS, Zhang GH, Wang L, Dou GR. Beyond the Liver: Liver-Eye Communication in Clinical and Experimental Aspects. *Front Mol Biosci*. 2021 Dec 24;8:823277. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.823277>. PMID: 35004861; PMCID: PMC8740136.
  17. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*. 2020 Oct;37:101799. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799>. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33248932; PMCID: PMC7767789.
  18. Peng R, Ao Y, Cen E, Chen J, Huang Z, Fu X, Kuang J, Lai S, Zhang S. Association between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2026 Jan 28;16:1711660. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1711660>. PMID: 41684450; PMCID: PMC12890623.
  19. Orfanidou M, Polyzos SA. Retinopathy in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Dec 30;61(1):38. <https://doi.org/10.3390/medicina61010038>. PMID: 39859020; PMCID: PMC11766779.
  20. Yue T, Shi Y, Luo S, Weng J, Wu Y, Zheng X. The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Front Immunol*. 2022 Dec 13;13:1055087. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1055087>. PMID: 36582230; PMCID: PMC9792618.
  21. Jiménez-López R, Martín-Chaves L, Gutiérrez-García ÁM, Carmona-Segovia ADM, Mora-Ordoñez B, Sánchez-García AM, Fernández-Romero L, Murri M, Sánchez-Quintero MJ, Berteli-García G, Sánchez-

- Chaparro MÁ, Bodí V, Rodríguez-Capitán J, Jiménez-Navarro M, Pavón-Morón FJ, Romero-Trejejo JL. Distinct cytokine profiles in plasma and tears highlight ophthalmologic inflammation in type 2 diabetes without retinopathy. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Sep 15;12:1631334. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1631334>. PMID: 41030257; PMCID: PMC12477169.
22. Andrés-Blasco I, Gallego-Martínez A, Machado X, Cruz-Espinosa J, Di Lauro S, Casaroli-Marano R, Alegre-Ituarte V, Arévalo JF, Pinazo-Durán MD. Oxidative Stress, Inflammatory, Angiogenic, and Apoptotic molecules in Proliferative Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Patients. *Int J Mol Sci*. 2023 May 4;24(9):8227. <https://doi.org/10.3390/ijms24098227>. PMID: 37175931; PMCID: PMC10179600.
23. Cui J, Zhang X, Guo C, Zhang L. The association of interleukin-6 polymorphism (rs1800795) with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus. *Biosci Rep*. 2020 Oct 30;40(10):BSR20201105. <https://doi.org/10.1042/BSR20201105>. PMID: 33016995; PMCID: PMC7569201.
24. Giblin MJ, Smith TE, Winkler G, Pendergrass HA, Kim MJ, Capozzi ME, Yang R, McCollum GW, Penn JS. Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) regulation of IL-1 $\beta$ -induced retinal vascular inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021 Dec 1;1867(12):166238. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166238>. Epub 2021 Jul 31. PMID: 34343639; PMCID: PMC8565496.
25. Deravi N, Dehghani Firouzabadi F, Moosaie F, Asadigandomani H, Arab Bafrani M, Yoosefi N, Poopak A, Dehghani Firouzabadi M, Poudineh N, Rabizadeh S, Kamel I, Nakhjavani M, Esteghamati A. Non-alcoholic fatty liver disease and incidence of microvascular complications of diabetes in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 5;14:1147458. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1147458>. PMID: 37342261; PMCID: PMC10277724.
26. Zhang S, Wu J, Wang L, Zhang C, Zhang Y, Feng Y. Exploring the hepatic-ophthalmic axis through immune modulation and cellular dynamics in diabetic retinopathy and non-alcoholic fatty liver disease. *Hum Genomics*. 2025 Feb 26;19(1):19. <https://doi.org/10.1186/s40246-025-00730-z>. PMID: 40011971; PMCID: PMC11866823
27. 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. <https://doi.org/10.1089/met.2024.0022>. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38836748.
28. 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. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1019899>. PMID: 36458094; PMCID: PMC9706004.
29. Zhou XD, Chen QF, Kim SU, Cheuk-Fung Yip T, Petta S, Nakajima A, Tsochatzis E, Boursier J, Bugianesi E, Hagström H, Chan WK, Romero-Gomez M, Calleja JL, de Lédinghen V, Castéra L, Sanyal AJ, Goh GB, Newsome PN, Fan JG, Lai M, Fournier-Poizat C, Lee HW, Lai-Hung Wong G, Armandi A, Shang Y, Pennisi G, Llop E, Yoneda M, Zoncapè M, de Saint-Loup M, Canivet CM, Lara-Romero C, Gallego-Durán R, Carrillo-Fernández P, Asgharpour A, Kim-Jun Teh K, Sau-Wai Chan M, Lin H, Liu WY, Targher G, Byrne CD, Wai-Sun Wong V, Zheng MH. Long-Term Glycemic Control and the Risk of Liver Stiffness Progression and Liver-Related Events in MASLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2026 May;24(5):1332-1343. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.10.003>. Epub 2025 Nov 4. PMID: 41076043.
30. Erdogan BT, Tam AA, Baser H, Cuhaci Seyrek FN, Polat SB, Ersoy R, Topaloglu O, Cakir B. Relationship between fibrosis-4 score and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arab J Gastroenterol*. 2024 Aug;25(3):269-274. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2024.04.001>. Epub 2024 May 7. PMID: 38719663.
31. Jacob M, Joseph M, Idiculla J. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetic retinopathy: Is there an association? *J Family Med Prim Care*. 2023 Sep;12(9):2028-2031. [https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe\\_2327\\_22](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_2327_22). Epub 2023 Sep 30. PMID: 38024900; PMCID: PMC10657063.
32. Anagnostopoulou L, Liarakos AL, Ntanasis-Stathopoulos I, Briasoulis A, Tentolouris A. Continuous glucose monitoring and microvascular complications in diabetes: Bridging glycemic metrics with clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2026 Feb;28(2):840-849. <https://doi.org/10.1111/dom.70288>. Epub 2025 Nov 10. PMID: 41208627; PMCID: PMC12803653.

**Одержано: 09.04.2026**

**Затверджено до друку: 13.06.2026**

**Опубліковано: 23.06.2026**