

УДК 616.379-008.64-082-056.76:617.741-004.1-001.6-089-048.34 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.3.2021.232649>Кирилюк М.Л. 

Академічний медичний центр, м. Київ, Україна

## Оцінка прогностичної значущості лептину, адипонектину і резистину в розвитку діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(3):209-213. doi: 10.22141/2224-0721.17.3.2021.232649

**Резюме. Актуальність.** Встановлені докази участі гормонів жирової тканини лептину, адипонектину і резистину в розвитку метаболічних порушень у сітківці ока, ретинальної неоваскуляризації, діабетичної мікроангіопатії. Розробка методів математичної оцінки прогнозу розвитку діабетичної ретинопатії (ДР) за участю адипокінів залишається актуальною проблемою сучасної діабетології. **Мета:** розробка математичної моделі оцінки прогностичної значущості лептину, адипонектину і резистину сироватки крові для вивчення ймовірності розвитку і прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. **Матеріали та методи.** Проведено відкрите спостережне одноцентрове одномоментне вибіркове дослідження у хворих на ЦД 2-го типу з ДР. У сироватці крові пацієнтів визначали концентрацію лептину, адипонектину і резистину, глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), показники ліпідного обміну, аналізували результати інструментального обстеження очного дна. Використовували дискримінантний аналіз. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ . Була розроблена модель з лінійними комбінаціями досліджуваних показників, і згодом були отримані відповідні формули функцій класифікацій (ФК). **Результати.** Дослідження проведено у 59 пацієнтів (107 очей) (чоловіки і жінки) з ЦД 2-го типу та ДР: 27 чоловіків (45,76 %) і 32 жінки (54,24 %), середній вік —  $58,20 \pm 0,18$  року, середня тривалість ЦД —  $9,19 \pm 0,46$  року, середній рівень HbA<sub>1c</sub> —  $9,10 \pm 0,17$  %. У хворих за даними об'єктивного, інструментального та лабораторного обстеження і подальшої оцінки клінічних ознак ЦД 2-го типу (HbA<sub>1c</sub>), ДР (стадія), даних ліпідограми (тригліцериди), концентрації лептину, адипонектину і резистину сироватки крові і з урахуванням особливостей цукрознижувальної терапії методом дискримінантного аналізу були розраховані формули ФК, на основі яких визначають можливість прогресування або стабілізації ДР. **Висновки.** Інформативність створеної математичної моделі оцінки прогностичної значущості гормонів жирової тканини в розвитку ДР у хворих на ЦД 2-го типу становить 71,4 %.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; діабетична ретинопатія; лептин; адипонектин; резистин

### Вступ

У патогенезі неоваскуляризації при діабетичній ретинопатії (ДР) велике значення мають гіпоксія та неадекватний енергетичний метаболізм глюкози в клітинах судинної оболонки очей [1]. Оpubліковані повідомлення припускають участь найбільш поширених циркулюючих адипокінів, що відіграють активну роль у метаболічній модуляції, зокрема лептину [2], адипонектину [3] і резистину [4], у формуванні та розвитку ДР і діабетичної неоваскуляризації очей [5].

Згідно з актуальними даними літератури, виникнення непроліферативної стадії ДР відбувається на тлі стійкої гіперлептинемії (лептинорезистентності). Перехід до препроліферативної стадії ДР характеризується статистично значущим підвищенням концентрації лептину в плазмі крові порівняно з першою стадією ДР. Розвиток проліферативної стадії ДР асоціюється зі статистично значущим збільшенням лептинорезистентності при переході хворих у старшу групу за віком і тривалості ЦД 2-го типу [2].

 © 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кирилюк Михайло Лазарович, доктор медичних наук, професор, Академічний медичний центр, м. Київ, Україна; e-mail: [info@amcenter.com.ua](mailto:info@amcenter.com.ua)

For correspondence: Mykhailo Kyryliuk, MD, PhD, Professor, Academic Medical Center, Kyiv, Ukraine; e-mail: [info@amcenter.com.ua](mailto:info@amcenter.com.ua)

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

Встановлено, що знижений рівень адипонектину у хворих на ЦД 2-го типу з ДР може сприяти переходу мінімальної та легкої непроліферативної ДР на наступні стадії [6]. Також виявлено помірне підвищення рівня резистину в сироватці крові хворих із ЦД 2-го типу та ожирінням у всіх групах ризику з найвищими значеннями в пацієнтів із тривалістю ЦД понад 10 років саме на проліферативній стадії ДР [4]. Тому вважається актуальним вивчення прогностичної значущості лептину, адипонектину і резистину крові в розвитку і прогресуванні ДР у хворих на ЦД 2-го типу.

**Мета дослідження:** розробити математичну модель оцінки прогностичної значущості лептину, адипонектину й резистину сироватки крові для вивчення ймовірності розвитку і прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

## Матеріали та методи Дизайн дослідження

Проведено відкрите спостережне одноцентрове одномоментне вибіркоче дослідження.

Критерії включення: добровільна інформована згода пацієнта на участь у дослідженні, вік понад 40 років, наявність ЦД 2-го типу, верифікована ДР.

Критерії виключення: гіпотрофія (дефіцит маси тіла — ІМТ менше за 18,5 кг/м<sup>2</sup>), гострі інфекційні захворювання, онкологічні захворювання (в тому числі в анамнезі), декомпенсація коморбідної патології, психічні розлади, прийом нейрореплетивів і антидепресантів; наявність ендокринної та соматичної патології, що призводить до ожиріння (синдром Кушинга, гіпотиреоз, гіпогонадізм, дисфункція гіпоталамуса, синдром полікістозних яєчників, церебральне ожиріння), ЦД 1-го типу, наявність протейнуриї, клінічно значущої макулопатії, глаукоми та катаракти.

У хворих на ЦД 2-го типу збирали анамнез захворювання (тривалість ЦД від моменту постановки діагнозу, вид цукрознижувальної терапії), проводили антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла, з обчисленням ІМТ), аналізували результати інструментального обстеження очного дна (фотографування, оптична когерентна томографія). У сироватці крові пацієнтів, взятої натще вранці після 8-годинного сну, визначали концентрацію глюкози, гормонів жирової тканини лептину, адипонектину та резистину, глікованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), загального холестерину і його фракцій, тригліцеридів (ТГ).

Основний результат дослідження полягав у розробці формули для обчислення функцій класифікації (ФК).

Показником, який додатково характеризує очікувані результати і дозволяє оцінити ризик розвитку ДР, був вид цукрознижувальної терапії.

Пацієнти були розподілені на 3 підгрупи відповідно до діагнозу ДР, який встановлювали згідно з класифікацією, запропонованою Е. Kohner і М. Porta [7]. Виділя-

ли 3 основні стадії ДР: непроліферативну, препроліферативну та проліферативну. Додатково при формуванні груп пацієнтів було проведено умовне об'єднання другої і третьої стадій ДР за патогномонічною ознакою в одну стадію (наявність провісників проліферації або її фактична наявність).

Вміст лептину в сироватці крові визначали методом ІФА за допомогою набору Leptin ELISA kit фірми-виробника DRG (США), адипонектину — методом ІФА за допомогою набору Human Adiponectin ELISA Kit, резистину — методом ІФА за допомогою набору Human Resistin ELIS, холестерину та його фракцій, тригліцеридів — спектрофотометричним методом, HbA<sub>1c</sub> — методом рідинної іонообмінної хроматографії високого тиску.

## Етична експертиза

Дослідження виконані відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), згідно з Наказом МОЗ України від 22.05.2009 № 356 в редакції від 05.08.2009 № 574, Наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1118, Наказом МОЗ України від 01.11.2000 № 281 та Наказом МОЗ України від 25.09.2002 № 355, що містять етичні аспекти і алгоритми (клінічні протоколи) обстеження і лікування хворих із ЦД 2-го типу та ДР (протокол № 1 від 03.02.2020 р. етичної комісії Академічного медичного центру).

## Статистичний аналіз

Методи статистичного аналізу даних: застосовувалася дискримінантний аналіз із використанням комп'ютерної програми Statistica 9.0 (StatSoft, Tulsa, OK, США). Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## Результати

Дослідження проведено у 59 пацієнтів (107 очей) з ЦД 2-го типу та ДР: 27 чоловіків (45,76 %) і 32 жінки (54,24 %), середній вік —  $58,20 \pm 0,18$  року, середня тривалість ЦД від моменту встановлення діагнозу —  $9,19 \pm 0,46$  року, середній рівень HbA<sub>1c</sub> —  $9,10 \pm 0,17$  %.

Хворих залежно від стадії ДР розділили на 3 групи (перша — 42 особи, друга — 9, третя — 8). Вид антидіабетичного лікування містив призначення метформіну у вигляді монотерапії (тип 1), метформіну в поєднанні з пероральними цукрознижувальними препаратами (ПЦЗП) (тип 2), метформіну в поєднанні з інсулінотерапією (тип 3).

Асоційована комплексна діагностична значущість лептину, адипонектину й резистину сироватки крові у розвитку ДР оцінювалася за допомогою дискримінантного аналізу. Проводилася побудова моделей лінійної комбінації концентрації гормонів жирової тканини з показниками вуглеводного та ліпідного обміну з метою визначення оптимального набору показників, який би з максимальним рівнем статистичної значущості описував відмінності у обстежуваних групах пацієнтів.

У модель були введені показники концентрації ТГ, рівень компенсації вуглеводного обміну ( $HbA_{1c}$ ), що патогенетично пов'язані з ДР, а також тип цукрознижувальної терапії (наявність або відсутність застосування інсулінотерапії в лікуванні хворих на ЦД). Після оптимізації параметрів в моделі залишили найбільш інформативні показники. Результати наведені в табл. 1.

На осі тяжкості ДР центроїд ДР першої стадії перебуває в ділянці негативних значень ( $-0,35$ ), а центроїд ДР другої-третьої стадій — в ділянці позитивних значень ( $0,81$ ). Виходячи зі значень стандартизованих коефіцієнтів, лептин, адипонектин і резистин чинять вплив на положення центроїда групи з ДР другої-третьої стадій.

На основі отриманих результатів нами створений новий математичний алгоритм для оцінки прогнозу розвитку ДР у хворих на ЦД 2-го типу, представлений у вигляді формул функцій класифікації, отриманих за результатами побудови наведеної вище моделі.

Формули ФК з моделі подані нижче:

$$FK1 = 0,29 \times TG + 1,55 \times HbA_{1c} + 1,81 \times \text{тип терапії} + 0,04 \times \text{лептин} + 0,34 \times \text{адипонектин} + 0,91 \times \text{резистин} - 13,82.$$

$$FK2 = 0,05 \times TG + 1,36 \times HbA_{1c} + 3,01 \times \text{тип терапії} + 0,08 \times \text{лептин} + 0,35 \times \text{адипонектин} + 1,01 \times \text{резистин} - 15,95.$$

Ухвалення діагностичного рішення здійснюється в декілька етапів. На першому етапі проводять вимірювання в крові рівня лептину, адипонектину, резистину, ТГ,  $HbA_{1c}$ . Хворому присвоюється один із кодів антидіабетичної терапії: 1 — терапія метформіном, 2 — комбінована терапія метформіном і ПЦЗП або 3 — терапія метформіном в поєднанні з інсулінотерапією.

На другому етапі за даними клінічного та лабораторного обстеження підраховуються ФК1 і ФК2. На третьому етапі порівнюють ФК1 і ФК2 і визначають більшу з них. Прогностичне рішення приймається як вибір тієї формули ФК, яка має більше значення. Так, якщо  $FK1 > FK2$ , то прогноз полягає в можливій стабілізації ДР на першій стадії. Якщо  $FK1 < FK2$ , то прогноз полягає в ймовірності прогресування непроліферативної ДР і переходу на подальші стадії.

Виходячи зі значень стандартизованих коефіцієнтів, ТГ і  $HbA_{1c}$  роблять внесок в положення центроїда

групи з ДР першої (непроліферативної) стадії, а вид терапії ЦД — в положення центроїда групи з ДР другої-третьої стадій.

Небажані явища (побічні ефекти) цукрознижувальної терапії в процесі дослідження не були зареєстровані.

## Обговорення

На сьогодні існує все більше доказів участі гормонів жирової тканини в розвитку багатьох метаболічних порушень у сітківці ока, ретинальній неоваскуляризації, діабетичній мікроангіопатії [8, 9]. Дані літератури відрізняються суперечливістю та неоднозначною оцінкою ролі лептину, адипонектину і резистину в патогенезі ДР при ЦД 2-го типу [10–12]. Сучасним методом оцінки прогнозу при розвитку ДР є математичне моделювання патологічних процесів за участю адипокінів і хемокінів [13].

В основу роботи була покладена завдання розробити нову математичну модель оцінки ризику прогресування ДР у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням, яка дозволить за мінімальним набором лабораторних показників ліпідного та вуглеводного обміну, гормонів жирової тканини і з урахуванням типу цукрознижувальної терапії встановити можливість прогресування або стабілізації ДР.

Поставлене завдання вирішується за допомогою підрахунку ФК за формулами. Шляхом їх порівняння між собою визначається можливість прогресування або стабілізації ДР. Ця модель дозволяє, наприклад, обґрунтувати своєчасне призначення метаболічної й антипроліферативної терапії, корекцію цукрознижувальної терапії, маси тіла, застосування лазерної коагуляції.

Нами розроблена математична модель оцінки виникнення та розвитку ДР, що має інформативність 71,4 % і рівень статистичної значущості  $p = 0,04$ .

Встановлено, що тяжкість ДР вірогідно позитивно асоційована з отриманими в дослідженні показниками концентрації лептину, адипонектину та резистину, а також із типом цукрознижувальної терапії.

Важливим фактом є визначення впливу типу цукрознижувальної терапії для розвитку неопроліферації судин сітківки і, отже, в прогресування ДР, що можна порівняти з комплексною дією гормонів жирової тканини ( $+0,79$  vs  $+0,71$ ). Цей додатковий гормональний факт з клінічної точки зору доволі важливий, оскільки

**Таблиця 1. Набір клінічних і лабораторних параметрів математичної моделі для груп хворих на цукровий діабет 2-го типу з діабетичною ретинопатією**

Набір змінних величин у моделі	Стандартизовані коефіцієнти функції дискримінації	Інформативність (%) і статистична значущість моделі (p)	Координати центроїдів	
			ДР, ст. 1	ДР, ст. 2 + 3
Лептин	0,47	71,4 % $p = 0,040$	-0,35	0,81
Адипонектин	0,03			
Резистин	0,21			
Тригліцериди	-0,34			
$HbA_{1c}$	-0,34			
Тип терапії	0,79			

вплив інсулінотерапії на стан сітківки, хоча, на жаль, і не активно, обговорюється в літературі [14–16].

Таким чином, лінійну комбінацію таких показників, як рівень лептину, адипонектину, резистину крові, концентрація ТГ, НbA<sub>1c</sub>, тип терапії ЦД 2-го типу, можна розглядати як інтегральний предиктор розвитку ДР у хворих на ЦД 2-го типу.

Включення в математичну модель додаткових метаболических і клінічних показників значно розширює її інформативність і значущість, що відповідає раніше отриманим нами даним [17].

### Обмеження дослідження

Представлене дослідження виявилось обмеженим в плані віку хворих, оскільки цукровий діабет 2-го типу розвивається зазвичай у середньому і старшому віці. До того ж коморбідним фактором у обстежених пацієнтів було ожиріння.

### Висновки

Розроблена нова математична модель оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням.

Модель дозволяє за мінімальним набором лабораторних показників ліпідного та вуглеводного обміну, гормонів жирової тканини і з урахуванням типу цукрознижувальної терапії встановити можливість прогресування або стабілізації діабетичної ретинопатії.

Інформативність створеної математичної моделі оцінки прогностичної значущості гормонів жирової тканини в розвитку ДР у хворих на ЦД 2-го типу становить 71,4 %.

**Конфлікт інтересів.** Автор декларує відсутність явних і потенційних конфліктів інтересів, пов'язаних з публікацією цієї статті.

### References

- Joyal JS, Sun Y, Gantner ML, et al. Retinal lipid and glucose metabolism dictates angiogenesis through the lipid sensor Ffar1. *Nat Med.* 2016 Apr;22(4):439-445. doi:10.1038/nm.4059.
- Afarid M, Attarzadeh A, Farvardin M, Ashraf H. The Association of Serum Leptin Level and Anthropometric Measures With the Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2018 Winter;7(4):156-162.
- Fu Z, Gong Y, Löfqvist C, Hellström A, Smith LE. Review: adiponectin in retinopathy. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Aug;1862(8):1392-1400. doi:10.1016/j.bbdis.2016.05.002.
- Malachkova NV, Kyryliuk ML, Komarowska IV. Association between serum resistin level and diabetic retinopathy in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Ophthalmol (Ukraine).* 2017;(477):9-13. doi:10.31288/oftalmolzh201753944. (in Russian).

- Mao D, Peng H, Li Q, et al. Aqueous humor and plasma adiponectin levels in proliferative diabetic retinopathy patients. *Curr Eye Res.* 2012 Sep;37(9):803-808. doi:10.3109/02713683.2012.676700.

- Kuo JZ, Guo X, Klein R, et al. Adiponectin, Insulin Sensitivity and Diabetic Retinopathy in Latinos With Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep;100(9):3348-3355. doi:10.1210/jc.2015-1221.

- Kohner EM, Porta M. Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe. *Eur J Ophthalmol.* 1991 Jan-Mar;1(1):45-54.

- Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 20;19(6):1816. doi:10.3390/ijms19061816.

- Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin Biol Ther.* 2018 Dec;18(12):1257-1270. doi:10.1080/14712598.2018.1545836.

- Eisma JH, Dulle JE, Fort PE. Current knowledge on diabetic retinopathy from human donor tissues. *World J Diabetes.* 2015 Mar 15;6(2):312-320. doi:10.4239/wjd.v6.i2.312.

- Nittala MG, Keane PA, Zhang K, Sadda SR. Risk factors for proliferative diabetic retinopathy in a Latino American population. *Retina.* 2014 Aug;34(8):1594-1599. doi:10.1097/IAE.000000000000117.

- Khan A, Petropoulos IN, Ponirakis G, Malik RA. Visual complications in diabetes mellitus: beyond retinopathy. *Diabet Med.* 2017 Apr;34(4):478-484. doi:10.1111/dme.13296.

- Schreur V, van Asten F, Ng H, et al. Risk factors for development and progression of diabetic retinopathy in Dutch patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol.* 2018 Aug;96(5):459-464. doi:10.1111/aos.13815.

- Zhao C, Wang W, Xu D, Li H, Li M, Wang F. Insulin and risk of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: data from a meta-analysis of seven cohort studies. *Diagn Pathol.* 2014 Jun 27;9:130. doi:10.1186/1746-1596-9-130.

- Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res.* 2019;62(4):211-217. doi:10.1159/000499541.

- Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight.* 2017 Jul 20;2(14):e93751. doi:10.1172/jci.insight.93751.

- Serdiuk VN, Kyryliuk ML, Ishchenko VA. Mathematical substantiation of the method for assessing the risk of progression of diabetic retinopathy with serum leptin determination in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. *J Ophthalmol (Ukraine).* 2018;(481):17-22. doi:10.31288/oftalmolzh/2018/2/1721. (in Russian).

Отримано/Received 15.02.2021

Рецензовано/Revised 16.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.04.2021 ■

#### Information about author

Mykhailo Kyryliuk, MD, PhD, Professor, Academic Medical Center, Kyiv, Ukraine; e-mail: info@amcenter.com.ua; https://orcid.org/0000-0002-4996-8712

**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

M.L. Kyryliuk

Academic Medical Center, Kyiv, Ukraine

### Evaluation of the prognostic significance of leptin, adiponectin and resistin in the development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients

**Abstract. Background.** There is evidence of the participation of adipose tissue hormones leptin, adiponectin and resistin in the formation of metabolic disorders in the retina, retinal neovascularization, and diabetic microangiopathy. The development of methods for the mathematical evaluation of the prognosis of diabetic retinopathy (DR) formation with the participation of adipokines is a relevant problem in modern diabetology. **Aim.** Elaboration of a mathematical model for assessing the prognostic significance of serum leptin, adiponectin and resistin to study the likelihood of developing and progressing DR in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). **Materials and methods.** An open observational single-center one-stage selective study was conducted among patients with type 2 DM and DR. The blood serum concentration of leptin, adiponectin and resistin, HbA<sub>1c</sub>, lipid metabolism findings were determined, the results of an instrumental examination of the fundus were analyzed. The diagnostic predictive value of serum leptin, adiponectin and resistin was assessed using discriminant analysis. Statistical analyses were conducted using Statistica 9.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) software. The differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . A model with linear combinations of the serum leptin, adiponectin and resistin, triglyceride (TG), HbA<sub>1c</sub>, type of antihyperglycemic therapy (oral anti-hyperglycemic medication or insulin therapy) were developed, and, subsequently, formulas for classification-relevant discriminant functions were derived. **Results.** Fifty-nine patients (107 eyes) with type 2 DM and DR (men and women; mean age,  $58.20 \pm 0.18$  years; mean diabetes duration,  $9.19 \pm 0.46$  years; mean HbA<sub>1c</sub>  $9.10 \pm 0.17$  %) were assigned to the basic group and underwent the study. They were divided into three DR groups based on the stage of DR. When performing the ranking of patients for discriminant analysis, the stage 2 DR group was aggregated with the stage 3 DR group for convenience to form the stage 2 + 3 DR group based on the pathognomonic sign (portents of proliferation or actual proliferation). Anti-diabetic therapy (ADT) included metformin, either alone (type 1 ADT) or in combination with oral anti-hyperglycemic medication (metformin + OAHGM, type 2 ADT) or insulin therapy (metformin + IT, type 3 ADT). Inclusion criteria were informed consent, age above 18 years, presence of T2DM and DR. Exclusion criteria were endocrine or body system disorders leading to obesity (Cushing's syndrome, hypo-

thyroidism, hypogonadism, polycystic ovarian syndrome, or other endocrine disorders, including hereditary disorders, and hypothalamic obesity), type 1 DM, acute infectious disorders, history of or current cancer, decompensation of comorbidities, mental disorders, treatment with neuroleptics or antidepressants, proteinuria, clinically significant maculopathy, glaucoma or cataract. The study followed the ethical standards stated in the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee. The formulas for classification-relevant discriminant functions were derived based on the results of physical examination, imaging and laboratory tests, and subsequent assessment of clinical signs of DM (HbA<sub>1c</sub>), DR stage and serum leptin, adiponectin, resistin, TG concentrations and taking into account the type of antihyperglycemic therapy. The classification functions (CF) computed based on the variables found from the above developed models provided the basis for predicting the development of DR. The formulas for CF from model are as follows:  $CF1 = 0.29 \cdot TG + 1.55 \cdot HbA_{1c} + 1.81 \cdot ADT\_Type + 0.04 \cdot Leptin + 0.34 \cdot Adiponectin + 0.91 \cdot Resistin - 13.82$ .  $CF2 = 0.05 \cdot TG + 1.36 \cdot HbA_{1c} + 3.01 \cdot ADT\_Type + 0.08 \cdot Leptin + 0.35 \cdot Adiponectin + 1.01 \cdot Resistin - 15.95$ . A step-by-step approach to a diagnostic decision should be used. First, blood samples are tested for serum leptin, adiponectin and resistin, TG, blood HbA<sub>1c</sub>, and the patient is assigned a code for ADT Type (metformin only, 1; metformin + OAHGM, 2; or metformin + IT, 3). Second, CF1 and CF2 values are calculated based on clinical and laboratory data. Finally, the two values are compared to determine which is greater. The predictive decision is made by selecting the classification function with the greater value. Thus, if  $CF1 > CF2$ , the process can be stabilized at this stage given adequate glycemic control (through compensation of carbohydrate metabolism) and body mass control as well as patient compliance. If  $CF1 < CF2$ , the pathological process may progress to the next stage or even within stage 3, and there is an urgent need to reduce BMI, and to correct the ADT and the blood lipid profile. **Conclusions.** The informative value and statistical significance of the model were 71.4 % and  $p = 0.040$ , respectively. Using the formulas, one can determine the probability of progression of DR.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; leptin; adiponectin; resistin