

# Rizikové faktory vzniku a progresie diabetickej retinopatie

Peter Jackuliak<sup>1</sup>, Dagmar Bucková<sup>2</sup>, Miroslav Helbich<sup>3</sup>

<sup>1</sup> V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice Bratislava, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, PhD., FRCP

<sup>2</sup> Novartis Slovakia s.r.o., Bratislava

<sup>3</sup> Caldera s.r.o, Banská Štiavnica

## Abstrakt

V súčasnosti pozorujeme celosvetový trend rastúceho počtu diabetikov. Počet pacientov sa zvyšuje aj na Slovensku. Diabetická retinopatia (DR) je druhou najčastejšou mikrovaskulárnou komplikáciou a najčastejšou príčinou slepoty u jedincov s diabetes mellitus (DM). Základom k lepšiemu manažmentu pacientov je porozumenie rizikovým faktorom zodpovedným za vznik a progresiu diabetickej retinopatie. Výsledky z doposiaľ publikovaných štúdií nie sú konzistentné. Zhodujú sa len na vplyve dĺžky trvania a typu DM, hladiny HbA<sub>1c</sub> a tlaku krvi. Viac poznatkov v tejto oblasti môžu priniesť len nové epidemiologické štúdie s dostatočným množstvom pacientov, kvalitným dizajnom a komplexným oftalmologickým a diabetologickým vyšetrením. V tomto článku popisujeme prehľad existujúcich poznatkov o rizikových faktoroch vzniku a progresie diabetickej retinopatie a očakávaný prínos projektu DIARET SK.

**Kľúčové slova:** diabetes mellitus – diabetická retinopatia – diabetický edém makuly – epidemiologická štúdia – prevalencia

## Risk factors of the origin and progression of diabetic retinopathy

### Abstract

Nowadays we see the global trend of a growing number of diabetic patients. The number of patients is increasing in Slovakia as well. Diabetic retinopathy (DR) is the second most common microvascular complications and a leading cause of blindness in individuals with diabetes mellitus (DM). The keystone for the better management of patients is the understanding of the risk factors responsible for the development and progression of diabetic retinopathy. The results of previously published studies are not consistent. Common conclusion of these studies is proven impact of the duration and type of DM, HbA<sub>1c</sub> and blood pressure on DR development only. More knowledge in this area could bring new epidemiological studies with sufficient number of patients, quality design and a comprehensive ophthalmic and diabetic examination. This paper presents an overview of existing knowledge about the risk factors of diabetic retinopathy and their progression and the expected benefits of the project DIARET SK.

**Key words:** diabetes mellitus – diabetic retinopathy – diabetic macular edema – epidemiological – study prevalence

## Úvod

Diabetes mellitus je pandémia, ktorá spôsobuje viacere zdravotné komplikácie. U diabetikov sa zvyšuje riziko mikrovaskulárných komplikácií vrátane poškodenia zraku a oslepnutia, zlyhania obličiek alebo neuropatie s následkom amputácie končatín. U pacientov je zároveň vyšší výskyt makrovaskulárných komplikácií s následkami infarktu myokardu alebo cievnych mozgových príhod. Vznik a priebeh týchto komplikácií úzko súvisí s prítomnosťou pretrvávajúcej hyperglykémie. Vyšší vek pacienta alebo súbežný výskyt iných ochorení závažnosť týchto komplikácií ešte zvyšuje [1].

V súčasnosti pozorujeme celosvetový trend rastúceho počtu diabetikov. Počet pacientov sa zvyšuje aj na Slovensku. V roku 2013 bolo na Slovensku až 340 445

diabetikov, čo predstavuje nárast počtu o viac ako o 69 % za 18 rokov. Z tohto počtu pacientov sa DR zistila u 67 792 diabetikov a 1 200 z toho bolo slepých [2]. Vzhľadom na starnúcu populáciu možno očakávať pokračujúci trend nárastu pacientov s DM. Rizikom komplikácií vrátane diabetickej retinopatie je preto ohrozených čoraz viac pacientov a je potrebné im venovať zvýšenú pozornosť.

Diabetická retinopatia (DR) je druhou najčastejšou mikrovaskulárnou komplikáciou diabetu a najčastejšou príčinou slepoty u jedincov s diabetes mellitus (DM)[3]. Podľa špecifických retinálnych príznakov sa diabetická retinopatia rozdeľuje do niekoľkých štádií ako mierna, stredná a ťažká, či neproliferatívna diabetická retinopatia (NPDR), proliferatívna diabetická retinopatia (PDR)

a diabetický edém makuly (DEM) [4]. DEM môže vzniknúť v ktoromkoľvek štádiu diabetickej retinopatie. Ide o osobitný prípad DR, v ktorom presakuje tekutina cez krvné vlásoknice do žltej škvrny a jej okolia a spôsobuje edém. Edém makuly nemôže vzniknúť bez predchádzajúcich príznakov retinopatie [5].

Základom k lepšiemu manažmentu pacientov je porozumenie rizikovým faktorom zodpovedným za vznik a progresiu diabetickej retinopatie. Výsledky z doposiaľ publikovaných štúdií nie sú konzistentné. Zhodujú sa len na vplyve dĺžky trvania a typu DM, hladiny HbA<sub>1c</sub> a tlaku krvi. Numerické vyjadrenie, potrebné pre stanovenie optimálnych liečebných stratégií, je však publikované nekonzistentne. Uvažuje sa aj o vplyve ďalších faktorov ako sú vek, hyperlipidémia, pohlavie, životný štýl a genetické faktory, ale ich vplyv bol pozorovaný len v časti štúdií a evidencia nie je dostatočná.

Viac poznatkov v tejto oblasti môžu priniesť len nové epidemiologické štúdie s dostatočným množstvom pacientov, kvalitným dizajnom a komplexným oftalmologickým a diabetologickým vyšetrením. Takouto štúdiou je projekt DIARET SK (Prevalencia DIabetickej RETinopatie a význam genetických faktorov v rozvoji diabetickej retinopatie u pacientov s diabetes mellitus typu 1 a 2 na Slovensku) realizovaný na slovenských pacientoch. Ide o dosiaľ najväčšiu kontrolovanú epidemiologickú štúdiu na zistenie prevalence diabetickej retinopatie a diabetickeho edému makuly (DEM) a identifikáciu rizikových faktorov s počtom 5 000 pacientov. Nábor pacientov prebieha od februára 2015. Očakávaný termín ukončenia náboru pacientov je do konca roku 2015.

DIARET SK zahrňuje aj subštúdiu zameranú na identifikáciu génov, ktoré môžu mať vplyv na rozvoj DR. Na túto problematiku sa v poslednej dobe zameriava viacero najnovších výskumov [6].

V tomto článku popisujeme prehľad existujúcich poznatkov o rizikových faktoroch vzniku a progresie diabetickej retinopatie a očakávaný prínos projektu DIARET SK. Dizajn štúdie DIARET SK bude publikovaný samostatne.

## Projekty na zisťovanie prevalence DR a DEM

Epidemiológii diabetickej retinopatie sa venovali desiatky projektov s rôznym prístupom k zisťovaniu prevalence a patientskou populáciou. Výsledky z jednotlivých štúdií sa veľmi rôznia od prevalence na úrovni 12,3 % až do 66,9 %. Najpresnejšie výsledky sú z populačných epidemiologických štúdií s dobre kontrolovaným náborom pacientov a jednotným komplexným vyšetrením podobných projektu DIARET SK.

Z príbuzných štúdií je najznámejšia a najcitovanejšia Wisconsin Eye Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), v ktorej sa sledoval aj najväčší počet pacientov (celkom 1 930) z dobre definovanej populácie v rámci jedného regiónu. Táto štúdia realizovala nábor pacientov v 80. rokoch s následným prospektívnym 30-ročným

sledovaním a definovala základné poznatky o diabetickej retinopatii a s ňou súvisiacich rizikových faktoroch [7]. DIARET SK má podobný dizajn ako WESDR s výnimkou prospektívneho sledovania. Aj preto tento prehľad využíva vo veľkej miere poznatky z tejto štúdie. WESDR zistila silnú závislosť prevalence diabetickej retinopatie od dĺžky trvania diabetu. Po 25 rokoch sledovania so zohľadnením úmrtnosti bola prevalence DR 97 %, PDR 42 % a DME 29 % [7]. Na základe toho by sme mohli uzavrieť, že diabeticou retinopatiou je ohrozený každý diabetik.

Údaje o prevalencii DR spracovávalo tiež niekoľko metaanalýz. V závislosti od geografického zamerania a výberu štúdií zaradených do metaanalýzy sa výsledky rôznia; od 40,3 % v štúdiu z USA [8] až po 27,9 % [9].

Yau et al na základe 35 populačných štúdií s 22 896 diabetikmi uvádza prevalenciu 34,6 % (95 % CI 34,5–34,8) [10]. Na základe závažnosti DR – prevalence proliferatívnej DR bola 6,96 % (95 % CI 6,87–7,04), prevalence DEM 6,81 % (95 % CI 6,74–6,89) a 10,2 % (95 % CI 10,1–10,3) prevalence pre zrak ohrozujúcu retinopatiu. Výnimočnosťou tejto metaanalýzy je aj spracovanie výskytu diabetickej retinopatie v podskupinách pacientov podľa prítomnosti rizikových faktorov. Celková prevalence narastala s trvaním diabetu, hodnotou glykovaného hemoglobínu HbA<sub>1c</sub> a tlakom krvi. Prevalencia bola vyššia u diabetikov 1. typu v porovnaní s DM2T.

Samostatnou témou je prevalence DR u pacientov s krátkym trvaním DM do 5 rokov. Častý výskyt retinopatie môže byť čiastočne vysvetlený podhodnoteným časom trvania DM [11]. Viacerí pacienti sú totiž diagnostikovaní a prevzatí do pravidelnej starostlivosti diabetológa aj niekoľko rokov po vzniku DM, hlavne DM2T. V tomto období môže dôjsť k vzniku diabetickej retinopatie. Jej vznik u časti diabetikov však nemusí súvisieť priamo s DM. Pozoroval sa tiež rozdiel v prevalencii retinopatie u diabetickej a nediabetickej populácie (34,6 % u pacientov s DM2T a 8,8 % u pacientov bez diabetu) [12]. Výskyt retinopatie u nediabetickej populácie súvisel len so zvýšeným systolickým tlakom krvi. Záverom štúdie je, že časť retinopatií u diabetikov je spôsobená inými faktormi – v prvom rade hypertenziou. V epidemiologických projektoch typu DIARET SK však nie je možné rozlíšiť retinopatiu podľa príčiny vzniku a celková prevalence bude prezentovaná ako diabeticá retinopatia.

Ďalším typom štúdií, ktoré sa snažia určiť prevalenciu DR, sú analýzy elektronických databáz poisťovní a patientskej dokumentácie. Tento typ výskumu pracuje s vyšším počtom pacientov, ale za cenu ich nekontrolovaného zaraďovania [13]. Z vyššie uvedeného vyplýva, že veľkou výhodou v projekte DIARET SK bude vysoký počet pacientov zaradených do sledovania. Počet dokonca prevyšuje najväčšie štúdie WESDR [7] a ARIC [14].

Ďalším faktorom ovplyvňujúcim výsledky je dizajn štúdie, spôsob vyšetrenia DR a obdobie, v ktorom sa štúdia realizovala [15]. Napriek pokračujúcemu výskumu sú poznatky o epidemiológii a rizikových fakto-

roch DR zatiaľ nekonzistentné. Veľký rozptyl výsledkov zároveň znamená, že nie je možné jednoznačne použiť zistenia z jednotlivých štúdií na slovenskú populáciu. Viac poznatkov v tejto oblasti môžu priniesť len štúdie typu DIARET SK, ktoré konzistentne zmapujú epidemiológiu DR za podmienok súčasných možností liečby a kompenzácie DM. Výsledky zo Slovenska budú predstavovať unikátne hodnotenie našich pacientov a nemusia sa zhodovať s niektorými medzinárodnými publikáciami. V neskorších rokoch budú nepochybne zahrnuté do rôznych metaanalýz.

### Rizikové faktory v klinických štúdiách

Identifikácia faktorov ovplyvňujúcich výskyt retinopatie a kvantifikácia ich vplyvu je náročná úloha, ktorú je možno realizovať len v populačných epidemiologických štúdiách. Veľké množstvo uvažovaných faktorov, ktoré sa často vyskytujú súčasne, kladie veľké požiadavky na dizajn štúdie, dostatočný počet pacientov aj štatistické spracovanie formou multivariačnej analýzy. Štatistická sila na identifikovanie nezávislých faktorov s malým vplyvom je často nedostatočná a výsledky štúdií sa z týchto dôvodov rôznia.

Jednou zo základných úloh projektu DIARET SK je identifikácia rizikových faktorov a ich vplyvu na rozvoj DR. Výsledky z dosiaľ publikovaných štúdií sa zhodujú len na vplyve dĺžky trvania a typu DM, hladiny HbA<sub>1c</sub> a tlaku krvi.

DIARET s 5 000 pacientmi v epidemiologickej analýze poskytne dosiaľ najväčší súbor pacientov. Predpokladáme preto aj najväčšiu štatistickú silu a presnosť určenia vplyvu rizikových parametrov na výskyt diabetickej retinopatie.

### Dĺžka trvania DM

Najvýznamnejším faktorom ovplyvňujúcim výskyt retinopatie podľa doterajších poznatkov je dĺžka trvania diabetu. V tomto prípade nejde o klasický rizikový faktor súvisiaci s mechanizmom vzniku retinopatie. Jedná sa o nárast poškodenia sietnice v dôsledku pretrvávajúceho diabetu.

Metaanalýza populačných štúdií uvádza výskyt akejkoľvek retinopatie 21,1 % u pacientov s trvaním diabetu do 10 rokov, 54,2 % s trvaním od 10 do 20 rokov a 76,3 % s trvaním nad 20 rokov. Výskyt zrak ohrozujúcej retinopatie bol 3,15 %, 13,43 %, resp. 19,96 % [10].

Štúdia WESDR prospektívne sledovala dlhodobý vývoj vzniku a progresie retinopatie. Po 25 rokoch sledovania so zohľadnením úmrtnosti bola prevalencia DR 97 %, PDR 42 % a DME 29 %. Riziko progresie retinopatie do závažnejšieho štádia ochorenia bolo 83,1 %, nález sa zlepšil u 17,8 % pacientov. Retinopatiou sú ohrození prakticky všetci pacienti a u väčšiny z nich je možné očakávať aj zrak ohrozujúce formy [7].

Interpretácia výsledkov prevalencie nie je možná bez súčasného zohľadnenia dĺžky trvania ochorenia. Primárnym cieľom projektu DIARET SK je preto zistiť prevalenciu v závislosti od dĺžky trvania DM. Výsledky budú uvedené samostatne pre každý typ diabetu.

### Typ DM

K pacientom s rôznym typom DM je potrebné pristupovať ako k dvom samostatným ochoreniam. Pacienti s DM1T majú výrazne vyšší výskyt retinopatie ako pacienti s DM2T. Po korekcii na rozdiely v známych rizikových faktoroch medzi populáciami mali pacienti s DM1T a trvaním ochorenia 20 a viac rokov 2,7-násobne vyššiu šancu výskytu akejkoľvek DR, 15,3-krát vyššiu pre PDR, 4,8-násobne pre DME a 8,7-krát vyššie riziko zrak ohrozujúcej DR [10]. Výsledky z projektu DIARET SK budú prezentované oddelene pre každý typ DM.

### Glykemická kontrola

Vo väčšine epidemiologických projektov aj v klinických štúdiách bol konzistentne potvrdený vzťah medzi výskytom a závažnosťou diabetickej retinopatie a úrovňou glykemickej kompenzácie [16]. Štúdia WESDR preukázala, že každý nárast HbA<sub>1c</sub> o 1 % vedie k 32% nárastu ľubovoľnej retinopatie, 37% nárastu proliferatívnej diabetickej retinopatie a 17% nárastu diabetickeho edému makuly [7].

Výsledky metaanalýzy ukazujú nárast retinopatie od 18,0 % pri HbA<sub>1c</sub> do 7 % až po 51,2 % u pacientov s HbA<sub>1c</sub> viac ako 9,0 % [10]. Veľkosť pozorovaného nárastu nie je však medzi štúdiami konzistentná.

Štúdia DCCT poskytla významné údaje potvrdzujúce tvrdenie, že dobrá glykemická kompenzácia vedie k redukcii výskytu retinopatie [16]. Táto štúdia sledovala prínos intenzifikovanej inzulínovej terapie v porovnaní s konvenčnou terapiou u pacientov s DM1T. Pacienti liečení intenzifikovanou liečbou s mediánom HbA<sub>1c</sub> = 7 % mali nižší výskyt retinopatií ako pacienti na konvenčnej liečbe s mediánom HbA<sub>1c</sub> = 9 %. Výskyt retinopatií po ukončení 9-ročného intervenčného sledovania bol v skupinách intenzifikovaná/konvenčná terapia: 71,7/82,7 % pre DR a 7,8/14,7 % pre závažnú PDR alebo horšie.

18-ročné neintervenčné sledovanie týchto pacientov následne poskytlo dodatočné dôkazy o význame tesnej glykemickej kompenzácie. Napriek porovnateľným hladinám hodnôt glykémie pretrvával pozitívny účinok intenzifikovanej liečby v úvode ochorenia známy ako pozitívna metabolická pamäť. Výskyt závažnej PDR bol 14,7 % vs 30,7 % v prospech pacientov na intenzifikovanej liečbe. Na výskyt a závažnosť DR má teda vplyv celá história liečby a kompenzácie diabetu. Pozitívne účinky liečby pretrvávajú celoživotne. A to nielen pri retinopatii, ale aj pri ostatných mikrovaskulárnych komplikáciách (neuropatii či nefropatii) [16].

### Hypertenzia

Medzi publikovanými rizikovými faktormi sa pravidelne vyskytuje aj vysoký tlak krvi.

Štúdia WESDR zistila koreláciu medzi systolickým tlakom krvi (sTK) a výskytom proliferatívnej diabetickej retinopatie (HR na 10 mm Hg = 1,13, 95 % CI 1,05, 1,23, P = 0,002) aj diabetickeho edému makuly (HR na 10 mm Hg 1,15, 95 % CI 1,04, 1,26, P = 0,004). Nebol ale

zistený štatisticky významný efekt medzi sTK a progresiou retinopatie [7].

Metaanalýza zistila rozdiel medzi pacientmi s hypertenziou a bez hypertenzie v celkovom výskyte DR (39,6 % vs 30,8 %) aj vo výskyte DEM (10,6% vs 5,5 %). Veľkosť pozorovaného nárastu opäť nie je medzi jednotlivými štúdiami konzistentná [10].

Veľká prospektívna štúdia UKPDS zistila súvis medzi výskytom mikrovaskulárnych komplikácií a TK. Pri znížení sTK o 10 mm Hg sa pozoroval pokles výskytu DR o 13 % [17].

Retinopatia sa však vyskytuje aj u pacientov bez DM. Štúdia na skupinách pacientov s rovnakými demografickými parametrami preukázala prevalenciu 34,6 % u pacientov s DM2T a 8,8 % u pacientov bez diabetu. Výskyt retinopatie u nediabetickej populácie súvisel len so zvýšeným systolickým tlakom krvi [18]. Záverom štúdie je, že časť retinopatií u diabetikov je spôsobená inými faktormi ako základným ochorením, v prvom rade hypertenziou. Tlak krvi tak predstavuje samostatný rizikový faktor, ktorý sa môže podieľať na vzniku retinopatie mechanizmami nezávislými od diabetu. V epidemiologických projektoch typu DIARET SK nie je možné rozlíšiť retinopatiu podľa príčiny vzniku a celková prevalencia bude prezentovaná ako diabetická retinopatia.

Viacere štúdie prospektívne potvrdili pozitívny vplyv zníženia tlaku krvi a liečby hypertenzie na výskyt diabetickej retinopatie [18,20]. Štúdia EUCLID preukázala 50% redukciu progresie retinopatie u pacientov liečených lisinoprilom počas 2 rokov [19]. Keďže existujú aj štúdie, u ktorých nebol pozitívny efekt liečby hypertenzie potvrdený, nie je jasné, či je redukcia tlaku krvi jediným mechanizmom liečby ovplyvňujúcim vznik retinopatie a či existujú rozdiely medzi jednotlivými typmi liečby hypertenzie [21].

Celková evidencia preukazuje, že tlak krvi je dôležitým faktorom pri vzniku diabetickej retinopatie. Kompenzácia hypertenzie vedie k nižšiemu výskytu a pomalšej progresii retinopatie. Rozdiely medzi jednotlivými štúdiami môžu byť spôsobené aj nedostatočným počtom pacientov v rámci jednotlivých štúdií. Populácie s veľkosťou stoviek pacientov nemajú dostatočnú štatistickú silu aby pozorovali vplyv tlaku krvi ako nezávislého prognostického faktoru.

## Lipidy

Viacero štúdií reportovalo súvislosť medzi vznikom diabetickej retinopatie a hladinami sérových lipidov. Výsledky medzi štúdiami sú však v tomto prípade opäť nekonzistentné. Niektoré štúdie našli súvislosť medzi výskytom DR a hladinou cholesterolu, iné našli súvislosť s hladinou triacylglycerolov. Výsledky sa rôznia podľa typu populácie a definície výskytu či progresie retinopatie [22].

Metaanalýza nepreukázala rozdiel medzi pacientmi s rôznymi hladinami celkového cholesterolu. Napriek niekoľkým pozitívnym výsledkom nie je teda doposiaľ prospektívne preukázaný pozitívny vplyv liečby dyslipidémie na redukciu výskytu retinopatie.

## Pohlavie

Štúdia WESDR zistila súvis medzi mužským pohlavím a rizikom progresie DR, ale nie súvislosť s výskytom PDR ani DEM [7]. Je možné, že pohlavie nie je reálny rizikový faktor, ale prejav rozdielného životného štýlu a prístupu mužov a žien.

## Ochorenie obličiek

Častým sprievodným ochorením diabetu je ochorenie obličiek. U týchto pacientov bol v štúdií WESDR zistený súvis výskytu retinopatie s proteinúriou [7]. Nie je však isté, či ide o samostatný rizikový faktor alebo o spoločný znak systémového zápalu a endoteliálnej dysfunkcie spojenej so zvýšeným rizikom retinopatie.

## Genetické faktory

Vplyv genetických faktorov na prevalenciu DR je potvrdený radou nepriamych dôkazov. Zistili sa rozdiely vo výskyte DR u afro-američanov a Američanov európskeho pôvodu. V prospech vplyvu genetických faktorov hovorí rodinná agregácia u prvostupňových príbuzných a vyššia konkordancia výskytu u monozygotných dvojčiat v porovnaní s dizygotnými [23].

Najpresvedčivejšie dôkazy však pochádzajú priamo z genetických analýz. Vázbová analýza odhalila v ľudskom genóme niekoľko lokusov, ktoré vykazovali väzbu s DR, aj keď samotné gény zatiaľ neboli identifikované [24].

Celogenómových asociačných štúdií (GWAS) bolo doteraz uskutočnených len niekoľko. Výsledky týchto štúdií dosiaľ neboli reprodukovateľné a chýba im štatistická sila odhaliť varianty aj so stredne veľkým vplyvom [25].

V súčasnosti prebiehajú viaceré projekty, ktorých výsledky sa očakávajú v najbližších rokoch [26].

## Ostatné faktory

Na výskyt retinopatie môže okrem základného ochorenia vplyvať aj celý rad environmentálnych faktorov a životný štýl. Na prevalenciu makrovaskulárnych príhod má jednoznačne preukázaný vplyv fajčenie a obezita. Pri diabetickej retinopatii však podobný vplyv preukázaný nebol a fajčenie ani obezita nie sú potvrdené ako samostatné rizikové faktory. Rovnako nebol preukázaný vplyv nadmerného užívania alkoholu. Neexistuje tiež evidencia, či okrem znižovania glykémie má dodatočný vplyv na výskyt retinopatie špecifická diéta alebo doplnky stravy.

Historicky bol ako rizikový faktor uvádzaný vek pacienta v čase diagnózy. Prevažne však išlo o rozlíšenie pacientov s DM1T a DM2T, keďže DM1T vzniká v mladšom veku. Zároveň pacienti, u ktorých bol diabetes diagnostikovaný v mladšom veku, majú v štúdiách dlhšie trvanie DM a tieto dva faktory nie je možné spoľahlivo rozlíšiť. V súčasnosti nie je jasné, či vek v čase diagnózy je samostatným rizikovým faktorom.

Socio-ekonomický status má len nepriamy vplyv na výskyt retinopatie vo forme rozdielov v glykemickej kompenzácií. Dôležitú úlohu tu zohráva najmä dostup-

nosť liečby pre nižšie sociálne skupiny ako aj celkový prístup k starostlivosti o vlastné zdravie.

### Štúdia DIARET SK

Štúdia DIARET SK predstavuje počtom pacientov najväčšiu epidemiologickú štúdiu na určenie prevalence diabetickej retinopatie u pacientov s DM 1. a 2. typu.

Primárnym cieľom je zistiť prevalenciu diabetickej retinopatie u pacientov s diabetes mellitus 1. a 2. typu v závislosti na trvaní ochorenia. Sekundárnym cieľom je zistiť prevalenciu jednotlivých štádií DR a DEM na základe komplexného oftalmologického vyšetrenia. Medzi terciálne ciele patrí zistenie vplyvu očných komplikácií na kvalitu života pacienta pomocou validovaného dotazníku NEI VFQ-25 [27].

Špeciálna pozornosť tejto štúdie je venovaná analýze vplyvu rizikových a anamnestických faktorov na vznik DR a DEM. K naplneniu týchto cieľov je potrebný veľký počet pacientov a kvalitné údaje, čo sú silné stránky projektu DIARET SK.

Do prieskumu sú zaraďovaní dospelí pacienti s DM1T alebo DM2T, bez ohľadu na prítomnosť DR alebo inej očnej komplikácie v anamnéze. Predpokladaný počet sledovanej populácie pacientov je 5 000. Počas štúdie každý pacient absolvuje dve návštevy lekára. Prvé vyšetrenie a randomizácia pacientov prebieha u rájónneho diabetológa v rámci pravidelnej kontroly. Na druhom vyšetrení oftalmológ zaznamená retrospektívnu anamnézu a zrealizuje komplexné oftalmologické vyšetrenie (najlepšia korigovaná centrálna zraková ostrosť s použitím ETDRS optotypu a prítomnosť DR pomocou 3 snímok fundu pod 45°/50° uhlom).

Samostatnou subštúdiou projektu DIARET SK bude zisťovanie vplyvu genetických faktorov na výskyt DR. Ďalšími cieľmi je stanovenie haplotypov a haploskupín mitochondriálnej DNA ako aj identifikácia pacientov s monogénovým DM pomocou biomarkerov (vysokosenzitívny CRP).

DIARET SK zaznamenáva všetky relevantné údaje o diabetickej retinopatii a rizikových faktoroch. Vďaka kvalitnému dizajnu podobnému štúdiám v zahraničí, ale s väčším počtom pacientov a najnovšími vyšetровacími metódami má DIARET SK ambíciu získať najpresnejšie aktuálne údaje o výskyte diabetickej retinopatie a vplyve rizikových faktorov na jej vznik.

### Záver

Napriek pokračujúcemu výskumu sú poznatky o epidemiológii a rizikových faktoroch diabetickej retinopatie zatiaľ nekonzistentné. Zhodujú sa len na vplyve dĺžky trvania a typu DM, hladiny HbA<sub>1c</sub> a tlaku krvi. Numerické vyjadrenie, potrebné pre stanovenie optimálnych liečebných stratégií, je však publikované nekonzistentne.

Viac poznatkov môžu priniesť len veľké epidemiologické štúdie, ktoré konzistentne zmapujú epidemiológiu DR za podmienok súčasných možností liečby a kompenzácie DM.

Štúdia DIARET SK predstavuje najväčšiu kontrolovanú epidemiologickú štúdiu na určenie prevalence diabetickej retinopatie u pacientov s DM1T a DM2T nielen na Slovensku. Svojou kvalitou sa radí medzi podobné výskumy v zahraničí. A to nielen kvôli vysokému počtu pacientov, ale aj vďaka kvalitnej metodike a využitiu najnovších vyšetrení.

Genetická subštúdia predstavuje základný inovatívny výskum v oblasti, v ktorej v súčasnosti nie sú všeobecne prijímané závery o vplyve jednotlivých genetických markerov.

Nábor pacientov prebieha od februára 2015. Očakávaný termín ukončenia náboru pacientov je jeseň 2015. Je teda možné v blízkej dobe očakávať prvé výsledky.

*Táto publikácia je jedným z prvých výstupov výskumnej práce projektu s názvom „Centrum výskumu závažných ochorení a ich komplikácií (ITMS projektu: 26240120038)“. Projekt je spolufinancovaný zo zdrojov EÚ. Podporujeme výskumné aktivity na Slovensku“.*

### Literatúra

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87(1): 4–14.
2. Národné centrum zdravotníckych informácií. Činnosť diabetologických ambulancií v SR 2012. NCZI 2013 (11). Dostupné z WWW: <<http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/2012/zs1311.pdf>>.
3. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2540–2553.
4. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J et al. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013; 4(6): 290–294.
5. Williams R, Airey M, Baxter H et al. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)* 2004; 18(10): 963–983.
6. Omar AF, Silva PS, Sun JK. Genetics of diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 2013; 28(5–6): 337–346.
7. Klein R, Knudtson MD, Lee KE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII. The Twenty-Five-Year Incidence of Macular Edema in Persons with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology* 2009; 116(3): 497–503.
8. Kempen JH, O'Colmain BJ, Leske MC et al. The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(4): 552–563.
9. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med* 2013; 30(4): 387–398.
10. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35(3): 556–564.
11. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005–2008. *JAMA* 2010; 304(6): 649–656.
12. Henricsson M, Nystrom L, Blohme G et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care* 2003; 26(2): 349–354.
13. Rodriguez-Poncelas A, Miravet-Jiménez S, Casellas A et al. Prevalence of diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes who had recorded diabetic retinopathy from retinal photographs in Catalonia (Spain). *Br J Ophthalmol* 2015. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306683>>.
14. Cheung N, Wang JJ, Klein R et al. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007; 30(7): 1742–1746.

15. Lamoureux EL, Wong TY. Diabetic Retinopathy in 2011: Further Insights From New Epidemiological Studies and Clinical Trials. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 1066–1067.
16. Nathan DM. DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 9–16.
17. Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J* 2000; 321 7258: 412–419.
18. Olafsdottir E, Anderson DKG, Dedorsson I et al. The prevalence of retinopathy in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2014; 92(2): 133–137.
19. Charuvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351(9095): 28–31.
20. Mauer M, Zinman B, Gardiner R et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361(1): 40–51.
21. Estacio R, Jeffers BW, Gifford N et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B54–B64.
22. Cetin EN, Bulgu Y, Ozdemir S et al. Association of serum lipid levels with diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol* 2013; 6(3): 346–349.

23. Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP et al. A Systematic Meta-Analysis of Genetic Association Studies for Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 2009; 58(9): 2137–2147.
24. Kuo JZ, Wong TY, Rotter JI. Challenges in Elucidating the Genetics of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(1): 96–107.
25. Looker HC, Nelson RG, Chew E et al. Looker HC et al. Genome-wide linkage analyses to identify loci for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2007; 56(4): 1160–1166.
26. Kaidonis G, Abhary S, Daniell M et al. Genetic study of diabetic retinopathy: recruitment methodology and analysis of baseline characteristics. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014; 42(5): 486–493.
27. Vodrážková E, Šefčíková S, Helbich M. Psychometrická validácia verzie „dotazníka zrakových funkcií-25 v podmienkach Slovenska“. *Čes a Slov Oftal* 2012; 68(3): 102–108.

**MUDr. Peter Jackuliak, PhD.**

✉ [jackuliak@ru.unb.sk](mailto:jackuliak@ru.unb.sk)

V. interná klinika LFUK a UN Bratislava

[www.unb.sk](http://www.unb.sk)

*Doručené do redakcie 27. 10. 2015*

*Prijaté po recenzii 3. 11. 2015*