

PREVALENCIA DIABETICKEJ RETINOPATIE A VÝZNAM GENETICKÝCH FAKTOROV V ROZVOJI DIABETICKEJ RETINOPATIE U PACIENTOV S DIABETES MELLITUS TYPU 1. A 2. NA SLOVENSKU (DIARET SK). PREHĽAD AKTUÁLNYCH POZNATKOV A POSTAVENIE EPIDEMIOLOGICKEJ ŠTÚDIE DIARET SK

SÚHRN

Úvod: Diabetická retinopatia (DR) je druhou najčastejšou mikrovaskulárnou komplikáciou a najčastejšou príčinou slepoty u jedincov s diabetes mellitus (DM). Napriek pokračujúcemu výskumu sú poznatky o epidemiológii a rizikových faktoroch DR zatiaľ nekonzistentné. Viac poznatkov môžu priniesť len epidemiologické štúdie, ktoré konzistentne zmapujú epidemiológiu DR za podmienok súčasných možností vyšetrení a liečby DM.

DIARET SK: Štúdia DIARET SK, realizovaná na 5 000 pacientoch s diabetes mellitus v Slovenskej republike je dosiaľ najväčšia epidemiologická štúdia na určenie prevalencie diabetickéj retinopatie. Primárnym cieľom je zistiť prevalenciu DR u pacientov s DM 1. a 2. typu v závislosti na trvaní ochorenia. Sekundárnym cieľom je zistiť prevalenciu jednotlivých štádií DR a diabetického edému makuly (DEM) a analýza vplyvu rizikových faktorov. Zarazení sú pacienti s DM 1. a 2. typu bez ohľadu na históriu očných komplikácií a dĺžky trvania DM. Každý pacient absolvuje komplexné diabetologické a oftalmologické vyšetrenie. **Projekty na zisťovanie prevalencie diabetickéj retinopatie:** Epidemiológii diabetickéj retinopatie sa venovali desiatky projektov s rôznym prístupom k zisťovaniu prevalencie a odlišnou patientskou populáciou. Výsledky z jednotlivých štúdií sa veľmi rôznia (od 12,3 % do 66,9 %). Výsledky závisia od dizajnu štúdie a nábora pacientov, spôsobu vyšetrenia, konkrétnej patientskej populácie v zmysle geografie, výskytu rizikových faktorov, trvania diabetu a kompenzácie glykémie. Celková prevalencia narastá s trvaním diabetu, hodnotou glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) tlakom krvi a je vyššia u diabetikov 1. typu. Najpresnejšie výsledky pochádzajú z populačných epidemiologických štúdiách s dobre kontrolovaným náborom pacientov a jednotným komplexným vyšetrením podobných projektu DIARET SK.

Záver: Štúdia DIARET SK predstavuje najväčšiu epidemiologickú štúdiu na určenie prevalencie diabetickéj retinopatie u pacientov s DM typu 1 a 2. Vďaka kvalitnému dizajnu podobnému v dosiaľ publikovaným štúdiám, ale s väčším počtom pacientov a najnovšími vyšetrovacími metódami má DIARET SK ambíciu získať najpresnejšie aktuálne údaje o výskyte diabetickéj retinopatie a vplyvu rizikových faktorov na jej vznik. Nábor pacientov prebieha od februára 2015. Očakávaný termín ukončenia nábora pacientov je koncom roka 2015 s analýzou výsledkov v roku 2016.

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

SUMMARY

PREVALENCE OF THE DIABETIC RETINOPATHY AND GENETIC FACTORS SIGNIFICANCE IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I AND II IN SLOVAKIA (DIARET SK STUDY). OVERVIEW OF ACTUAL FINDINGS AND DESIGN OF THE EPIDEMIOLOGICAL DIARET SK STUDY

Introduction: Diabetic retinopathy (DR) is the second most common microvascular complication and the most common cause of blindness in patients with diabetes mellitus (DM). Despite the

Krásnik V.¹, Štefaničková J.¹, Fabková J.²,
Bucková D.², Helbich M.³

¹Klinika oftalmológie LF UK a UNB, Bratislava, prednosta doc. MUDr. Vladimír Krásnik, PhD., ²Novartis Slovakia s.r.o., Bratislava, riaditeľka Marianthi Psaha ³Caldera, s.r.o, Banská Štiavnica, Mgr. Miroslav Helbich, PhD.

Nezávislí odborní garanti štúdie so SR uvedení v abecednom poradí: Daniela Gašperiková, Peter Jackuliak, Iwar Klimeš, Emil Martinka, Marián Mokáň, Zuzana Némethyová, Marta Ondrejková

Autori článku prehlasujú, že vznik odborného článku, jeho publikovanie a zverejnenie nie je predmetom stretu záujmov a nie je podporené žiadnou farmaceutickou firmou.

Do redakcie doručeno dne 16. 9. 2015

Do tisku prijato dne 25. 9. 2015

Doc. MUDr. Vladimír Krásnik, PhD.
Klinika Oftalmológie LFUK a UNB
Ružinovská 6
841 05 Bratislava
e-mail: krasnik@ru.unb.sk

ongoing research, the findings of diabetic retinopathy epidemiological and risk factors are, until now, not consistent. More finding may be revealed by epidemiological studies, consistently mapping DR epidemiology under the current possibilities of investigations and treatment of the DM.

DIARET SK: DIARET SK Study, with 5 000 enrolled patients with diabetes mellitus in the Slovak Republic, is, until now, the largest epidemiological study to set the prevalence of diabetic retinopathy. The primary aim is to establish the prevalence of diabetic retinopathy in patients with diabetes mellitus type I and II, according to the duration of the disease. The secondary aim is to establish prevalence of the different stages of the DR and diabetic macular edema (DME) and analysis of the risk factors influence. Included are patients with DM type I and II regardless to the ocular complications history and the period of DM duration. Each enrolled patient has both complex diabetic and ophthalmic examinations. Projects to establish DR prevalence: Tens of projects concerned with diabetic retinopathy epidemiology with different approaches to establish the prevalence and with different patients population. Results from different studies vary significantly (from 12.3 % to 66.9 %). The results depend on the design of the study and the patients recruitment, used examination methods, specific patients population with regard to the geography, prevalence of risk factors, period of diabetes duration, glycated hemoglobin (HbA1C) level, blood pressure, and is higher in type I diabetic patients. The most accurate results are from population epidemiological studies with well-controlled patient recruitment and uniform complex examination that are similar to the DIARET SK study.

Conclusion: The DIARET SK study represents the largest epidemiological study to establish the prevalence of the diabetic retinopathy in patients with DM type I and II. Thanks to the quality design, similar to the already published studies, but with larger number of patients and newest examinations methods, the DIARET SK study has the aspiration to obtain the most accurate up to date data of diabetic retinopathy prevalence and risk factors influence to its outbreak. The patients' recruitment started in February 2015. The expected date of patients' recruitment termination is in the end of the year 2015, and the data analysis in 2016.

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

Čes. a slov. Oftal., 71, 2015, No. 5, p. 237–242

ÚVOD

Diabetes mellitus je chronické metabolické ochorenie vyvolané poruchou metabolizmu sacharidov, ktoré je charakterizované hyperglykémiou vyplývajúcou z viacerých metabolických abnormalít ako sú porušená sekrécia inzulínu, periférna rezistencia na inzulín, zvýšená tvorba glukózy v pečeni a hyperglukagonémia.

Pretrvávajúci DM spôsobuje viaceré zdravotné komplikácie. Zvyšuje sa riziko mikrovaskulárnych komplikácií vrátane poškodenia zraku a oslepnutia, nefropatie a neuropatie. U pacientov s DM sa zároveň zvyšuje riziko makrovaskulárnych 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 zvažnosť týchto komplikácií ešte zvyšuje.

Diabetická retinopatia je druhou najčastejšou mikrovaskulárnou komplikáciou diabetu a najčastejšou príčinou slepoty u jedincov s DM [1]. Je spôsobená poškodením drobných ciev sietnice v dôsledku metabolických zmien zapríčinených DM. Diabetická retinopatia môže byť v ktoromkoľvek štádiu komplikovaná DEM, kedy presakuje tekutina cez hematookulárnu bariéru do oblasti makuly a vzniká edém.

Diabetická retinopatia sa klasifikuje vzhľadom na prítomnosť špecifických retinálnych príznakov. Prebieha v niekoľkých štádiách ako mierna, stredná a ťažká neproliferatívna diabetická retinopatia (NPDR) a proliferatívna diabetická retinopatia (PDR). DEM môže vzniknúť v ktoromkoľvek

štádiu diabetickéj retinopatie [1,2]. O klinicky signifikantnom edéme makuly (KSEM) hovoríme vtedy, ak je postihnuté centrum makuly podľa presne definovaných kritérií [3] a je splnené aspoň jedno kritérium: 1/ edém sietnice do 500 μ m od centra foveálnej avaskulárnej zóny (FAZ), 2/ tvrdé exsudáty v rozsahu do 500 μ m od centra FAZ s príľahlým edémom makuly a 3/ edém veľkosti jedného papilárneho diametru, alebo väčší, ktorý čiastočne zasahuje do oblasti 1PD od centra FAZ. Zrak ohrozujúca retinopatia je definovaná ako ťažká NPDR, PDR alebo KSEM.

V roku 2013 DM postihoval celosvetovo 382 miliónov ľudí. Očakáva sa, že do roku 2035 sa toto číslo zvýši o 64,5 % na 592 miliónov ľudí [4,5]. Vzhľadom k celosvetovo stúpajúcemu počtu chorých s DM sa predpokladá, že v blízkej budúcnosti bude DR a DEM najčastejšou príčinou slepoty so zhoršením centrálnej ostrosti zraku spolu s vekom podmienenou degeneráciou makuly.

Rovnaký trend pozorujeme aj na Slovensku [6]. V roku 1995 bolo na Slovensku registrovaných 201 315 diabetikov, v r. 2000 už ich bolo 256 138 a v r. 2013 až 340 445, čo predstavuje nárast viac ako o 59,1 % za 18 rokov. Z tohto počtu pacientov sa očné komplikácie zistili u 67 792 diabetikov a 1200 bolo slepých. Tieto údaje zahŕňajú aj iné očné ochorenia a nie je z nich možné zistiť prevalenciu DR.

Znalosti o prevalencii DR nie sú dosiaľ dostatočne preskúmané. Výsledky z doposiaľ publikovaných štúdií sa výrazne líšia v závislosti od konkrétnej populácie, zaliečenia v zmysle hyperglykémie a spôsobu realizácie štúdie na zisťovanie prevalence. Väčšina publikovaných štúdií pracovala s po-

čtom stoviek sledovaných pacientov a nemala dostatočnú štatistickú silu na detailné zmapovanie epidemiológie DR. Viac poznatkov môžu priniesť epidemiologické štúdie, ktoré na veľkom počte pacientov konzistentne zmapujú epidemiológiu DR za podmienok súčasných možností liečby a kompenzácie DM.

Štúdia DIARET SK „Prevalencia DIAbetickej RETinopatie a význam genetických faktorov v rozvoji diabetickej retinopatie u pacientov s diabetes mellitus typu 1 a 2 na Slovensku“ s počtom 5000 sledovaných pacientov sa radí medzi veľké populačné epidemiologické štúdie na zistenie prevalence DR a DEM. Každý pacient podstúpi komplexné diabetologické a oftalmologické vyšetrenie. Vďaka tomu bude možné určiť prevalenciu diabetickej retinopatie a jej jednotlivých štádií s doteraz najvyššou presnosťou. Zároveň bude možné identifikovať vplyv rizikových faktorov na vznik a progresiu DR.

V tomto článku popisujeme základné charakteristiky projektu na zisťovanie prevalence DR a postavenie DIARET SK v rámci existujúcich projektov.

DIARET SK

DIARET SK je multicentrická epidemiologická štúdia s diagnostickou intervenciou. Primárnym cieľom DIARET SK je zistiť prevalenciu DR u pacientov s DM typu 1 a 2 na Slovensku v závislosti na trvaní ochorenia. Sekundárnym cieľom je zistiť prevalenciu jednotlivých štádií DR a DEM na základe komplexného oftalmologického vyšetrenia. Špeciálna pozornosť bude venovaná analýze vplyvu rizikových a anamnestických faktorov na vznik DR a DEM. K naplneniu týchto cieľov je potrebný veľký počet pacientov a dát.

Medzi terciárne ciele patrí popis súboru pacientov v zmysle demografie, liečby, a kompenzácie DM, a to vrátane výskytu sprievodných mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych ochorení a zistenie vplyvu očných komplikácií na kvalitu života pacienta pomocou validovaného dotazníku NEI VFQ-25. Samostatnou súčasťou projektu DIARET SK je genetická subštúdia zameraná na identifikáciu génov prispievajúcich ku vzniku DR. Dedičná komponenta zrak ohrozujúcej DR bola odhadnutá na 25–50 % [7]. Identifikácia konkrétnych génov prispievajúcich k rozvoju DR je predmetom viacerých najnovších výskumov [8].

Pacienti

Do prieskumu sú zaradení pacienti, ktorí prídu na pravidelnú kontrolu u rajónneho diabetológa. Kritériom pre zaradenie sú vek nad osemnásť rokov a diagnostikovaný DM 1. alebo 2. typu bez ohľadu na dĺžku ochorenia. Do sledovania sú zaradení všetci pacienti bez ohľadu na prítomnosť DR alebo inej očnej komplikácie v anamnéze. Pred vstupom do štúdie musí pacient podpísať informovaný súhlas so zaradením do epidemiologického prieskumu a genetického výskumu.

Predpokladaný počet sledovanej populácie pacientov je 5 000. Náhodným výberom sa zaradí celkovo 4 500 pacientov. Zostávajúcich 500 pacientov je vyhradených pre paci-

entov s DM 1. alebo 2. typu s dĺžkou trvania DM 20 rokov a viac, alebo s dĺžkou trvania DM menej než 5 rokov a prítomnou anamnézou DR, ktoré nie sú v populácii príliš časté. Týmto zaistíme, že aj menej frekventné skupiny pacientov budú mať dostatočné zastúpenie pre štatistickú analýzu. Zber údajov prebieha v 54 diabetologických a 19 oftalmologických centrách.

Počas štúdie každý pacient absolvuje dve návštevy lekára. Prvé vyšetrenie a nábor pacientov prebieha u rajónneho diabetológa v rámci pravidelnej kontroly. Diabetológ zaznamená aktuálne údaje zistené počas návštevy ako aj vybrané retrospektívne údaje. Za účelom izolácie DNA odoberie diabetológ vzorku periférnej krvi. Na druhom vyšetrení oftalmológ zaznamená retrospektívnu anamnézu vrátane predchádzajúcich očných ochorení, rodinnej anamnézy u prvostupňových príbuzných, liečby DR a DEM a realizuje komplexné oftalmologické vyšetrenie. Vyšetrenie u oftalmológa zahŕňa: zber dotazníkov kvality života NIE VFQ-25, vyššie zmienenú anamnézu, stanovenie najlepšie korigovanej centrálnej zrakovkej ostrosti, vyšetrenie dúhovky pomocou štrbinovej lampy (záchyt rubeózy), biomikroskopické vyšetrenie oka v mydriáze, vyšetrenie fundus kamerou a OCT makulárnej krajiny s cieľom určiť centrálnu hrúbku sietnice a objem makuly. Najlepšia korigovaná centrálna zraková ostrosť sa zisťuje použitím ETDRS optotypu a zaznamená sa v skóre písmen. Prítomnosť/ neprítomnosť DR bude potvrdená pomocou 1–3 snímok fundu pod 45°/50° uhlom podľa typu retinopatie.

Vplyv poškodenia zraku v dôsledku DR alebo DEM na kvalitu života pacienta bude hodnotený pomocou dotazníku NEI VFQ-25 [9]). Ide o validovaný dotazník špecializovaný na meranie kvality života pacientov s poškodením zraku. Dotazník spolu s inštrukciami na vyplnenie odovzdá pacientovi diabetológ. Pacient vypíše dotazník medzi návštevami u diabetológa a oftalmológa a vyplnený dotazník odovzdá oftalmológovi. Dotazník bol vyvinutý spoločnosťou RAND v spolupráci s National Eye Institute (NEI) a validovaný v podmienkach Slovenska [10].

Projekty na zisťovanie prevalence DR a DEM

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

Z populačných štúdií je najznámejšia a najcitovanejšia Wisconsin Eye Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) [11–13], v ktorej sa sledoval aj najväčší počet pacientov (celkom 2366) 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. Tá zistila silnú závislosť prevalence diabetickej retinopatie od dĺžky trvania diabetu. Po 25 rokoch sledovania so zohľadnením úmrtnosti bola prevalencia DR 97%, PDR 42% a DME 29% u pacientov

s DM typu 1. Diabetickou retinopatiou je ohrozená väčšina diabetikov.

Vďaka prospektívnemu sledovaniu mohli štúdiá WESDR sledovať nielen celkový výskyt jednotlivých štádií DR ale aj ročnú incidenciu v zmysle vzniku doteraz nediagnostikovanej DR alebo zmenu štádia. Celková incidencia počas 4-ročného obdobia bola 40%. U pacientov so začiatkom diabetu do 30 rokov (inzulín-dependentní pacienti) bola incidencia akejkoľvek diabetickéj retinopatie 59%. U pacientov so začiatkom diabetu po 30. roku života bola incidencia 47% u pacientov liečených inzulinom a 34% u pacientov bez inzulinovej liečby. Progresia pacientov do závažnejšej, proliferatívnej formy bola počas 4 rokov pozorovaná u 11 % pacientov so začiatkom diabetu do 30 rokov; 7 % u pacientov so začiatkom diabetu po 30. roku života na inzulinovej terapii a 2 % u pacientov bez inzulínu. Počas 25 rokov sledovania bolo riziko progresie retinopatie do závažnejšieho štádia ochorenia 83,1%, nález sa zlepšil u 17,8 % pacientov. Meta-analýzy [14, 15] potvrdili, že prevalencia diabetickéj retinopatie postupne klesá a je nižšia u pacientov diagnostikovaných v období po roku 2000 ako v predchádzajúcich rokoch. Pacienti diagnostikovaní v súčasnosti dosahujú vďaka modernej liečbe a manažmentu pacienta lepšiu kontrolu glykémie a nižší výskyt retinopatie. S pokračujúcim časom tak môže vďaka zdravotníckym intervenciám výskyt a závažnosť DR postupne klesať, napriek narastajúcemu celkovému počtu diabetikov. Postupné znižovanie incidencie DR zároveň naznačuje, že štúdie realizované v 80. rokoch nepopisujú súčasnú dynamiku a epidemiológiu diabetickéj retinopatie. Je preto potreba nových štúdií typu DIARET SK, ktoré konzistentne zmapujú epidemiológiu diabetickéj retinopatie za súčasných možností liečby DM.

Údaje spracovávalo tiež niekoľko meta-analýz. V závislosti od demografických údajov a výberu štúdií zaradených do meta-analýzy sa výsledky rôznia; od 40,3 % v štúdiu Kempen et al. [16], 34,6 % v Yau et. al [15] až po 27,9 % v práci Ruta et al. [17]. Pre potreby tejto práce sme ako hlavný zdroj vybrali meta-analýzu Yau et. al. [15] s 35 štúdiami a 22 896 pacientmi zahrnutými do sledovania. Výhodou tejto meta-analýzy je aj spracovanie výskytu diabetickéj retinopatie v podskupinách pacientov podľa prítomnosti rizikových faktorov. Celková prevalencia DR bola 34,6% (95% CI 34,5%–34,8%) pre všetky DR, 6,96% (6,87%–7,04%) pre proliferatívnu DR, 6,81% (6,74%–6,89%) pre diabetický makulárny edém a 10,2% (10,1%–10,3%) pre zrak ohrozujúcu retinopatiu. Celková prevalencia narastala s trvaním diabetu, hodnotou HbA_{1c} a tlakom krvi. Prevalencia bola vyššia u diabetikov 1. typu v porovnaní s DM 2. typu.

Samostatnou témou je prevalencia DR u pacientov s krátkym trvaním DM do 5 rokov. Častý výskyt retinopatie môže byť čiastočne vysvetlený podhodnoteným časom trvania DM. Viacerí pacienti sú totiž diagnostikovaní a prevzatí do pravidelnej starostlivosti diabetológa aj niekoľko rokov po vzniku cukrovky. V tomto období mohlo dôjsť aj ku vzniku diabetickéj retinopatie. Na jej vývoj u časti diabetikov však môžu vplyvať aj iné faktory okrem diabetu. Štúdiá na skupinách pacientov s rovnakými demografickými parametrami [18] preukázala prevalenciu akejkoľvek retinopatie 34,6 %

u pacientov s DM typu 2 a 8,8 % u pacientov bez diabetu. Výskyt retinopatie u nediabetickéj populácie súvisel len so zvýšeným systolickým tlakom krvi. Záverom štúdie je, že časté retinopatie u diabetikov je spôsobilá inými faktormi, 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 však nie je možné rozlíšiť retinopatiu podľa príčiny vzniku a celková prevalencia je prezentovaná ako diabetická retinopatia.

Ďalším typom štúdií, ktoré sa snažia určiť prevalenciu DR sú analýzy elektronických databáz poisťovní a záznamov pacientov. Tento typ výskumu pracuje s vyšším počtom pacientov, ale za cenu retrospektívneho sekundárneho zberu údajov. Problémom tiež je, že len u časti pacientov sú dostupné všetky potrebné údaje vrátane chýbajúceho vyšetrenia očnéh pozadia. V nedávno publikovanej analýze z Katalánska na 108 723 pacientoch s DM 2. typu [19] a realizovanou fotografiou sietnice bola prevalencia DR 12,3% (95% CI 12,1% to 12,5%). Tento výsledok je výrazne odlišný od meta-analýzy populačných štúdií s prevalenciou 34,6% a poukazuje na metodologické komplikácie spojené so zisťovaním prevalence z retrospektívnych údajov.

Ďalším dôležitým poznatkom doterajších štúdií je veľký rozptyl v pozorovanej prevalencii diabetickéj retinopatie. Prevalencia zjavne závisí od konkrétnej populácie pacientov v zmysle trvania DM a kompenzácie glykémie, hypertenzie a ostatných rizikových faktorov. Ďalším faktorom ovplyvňujúcim výsledky je dizajn štúdie, spôsob vyšetrenia DR a obdobie, v ktorom sa štúdiá realizovala. Napriek pokračujúcemu výskumu sú poznatky o epidemiológii a rizikových faktoroch DR zatiaľ nekonzistentné. Veľký rozptyl výsledkov zároveň znamená, že nie je možné jednoznačne použiť zistenia z jednotlivých štúdií na slovenských pacientov. Viac poznatkov v tejto oblasti môžu priniesť 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.

Veľkou výhodou v projekte DIARET SK je vysoký počet pacientov zaradených do sledovania. Typické počty sledovaných pacientov v štúdiách zaradených do meta-analýz boli totiž v stovkách pacientov. Najväčší počet pacientov (2 366) mala štúdiá WESDR [12,13] a štúdiá ARIC s 1 908 diabetikmi [20]. DIARET SK tak bude z pohľadu veľkosti vzorky významnou epidemiologickou štúdiou zameranou na sledovanie DR. Tomu by mala zodpovedať zvýšená štatistická sila aj presnosť určenia prevalence a rizikových faktorov.

Medzi najnovšie témy vo výskume DR patrí zisťovanie vplyvu genetických faktorov. Vplyv genetických faktorov je potvrdený radou nepriamych dôkazov. Zistili sa rozdiely vo výskyte DR u Afroameričanov a Američanov európskeho pôvodu. V prospech vplyvu genetických faktorov hovorí aj rodinná agregácia u prvostupňových príbuzných [21] a vyššia konkordancia výskytu u monozygotných dvojčiat v porovnaní s dizygotnými. Dedičná komponenta zrak ohrozujúcej DR bola odhadnutá na 25–50 % [7]. Najpresvedčivejšie dôka-

zy však pochádzajú priamo z genetických analýz. Väzbová analýza odhalila v ľudskom genóme niekoľko lokusov, ktoré vykazovali väzbu s DR, aj keď samotné gény zatiaľ neboli identifikované. 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 [22, 23]. V súčasnosti prebiehajú viaceré projekty, ktorých výsledky sa očakávajú v najbližších rokoch [8]. Genetická subštúdia DIARET SK s veľkým počtom pacientov môže v tejto oblasti priniesť unikátne výsledky.

Kvalita života bola sledovaná v niekoľkých štúdiách [24]. Bol preukázaný výrazný vplyv zhoršenia zraku na kvalitu života od 0,98 pre dobre vidiacich až po 0,67 u pacientov so zrakovou ostrosťou $\leq 20/200$. Celkové počty boli do 100 pacientov a DIARET SK s vysokým počtom pacientom jednoznačne prispieje k lepšiemu zisteniu údajov týkajúcich sa kvality života pacientov s DR.

Vzhľadom na nedostupnosť aktuálnych údajov o prevalencii DR a DEM na Slovensku táto štúdia poskytne epidemiologický pohľad cielene na prevalenciu tohto ochorenia v podmienkach SR. Následne bude možné vyhodnotiť vzájomné vzťahy medzi demografickými charakteristikami pacienta s DM a DR, rizikovými faktormi súvisiacimi s primárnym ochorením a rozvojom očných mikrovaskulárnych komplikácií. V neposlednej rade aj genetickými faktormi, ktoré môžu dať odpoveď na možnú asociáciu rodinnej záťaže u týchto pacientov. Ďalším cieľom tohto projektu je preto vytvoriť materiálnu, vedomostnú a metodickú infraštruktúru a tak prispieť k riešeniu tejto problematiky, či už identifikáciou niektorých genetických faktorov, ktoré sa podieľajú na patogenéze DR, alebo identifikáciou genetických markerov, ktoré by umožnili vytypovať jedincov so zvýšenou náchylnosťou na vznik DR ešte v predklinickom štádiu

diabetu. Je totiž jednoznačne potvrdené, že čím v skorších štádiách vývinu sa zachytí DR, tým sú preventívne zákroky efektívnejšie a v konečnom dôsledku môžu zachrániť zrak pacienta s DM.

ZÁVER

Napriek pokračujúcemu výskumu sú poznatky o epidemiológii a rizikových faktoroch DR zatiaľ nekonzistentné. Viac poznatkov môžu priniesť len štúdie typu DIARET SK, ktoré konzistentne zmapujú epidemiológiu DR za podmienok súčasných možností liečby a kompenzácie DM.

Epidemiologické dáta v podmienkach SR zatiaľ chýbajú a vzťah DR a genetických faktorov sa pokladá za základný výskum, ktorý má priniesť bližší pohľad na súvislosti medzi rozvojom DR u pacientov s primárnym ochorením DM a vrodzenou predispozíciou.

Štúdia DIARET SK predstavuje významnú epidemiologickú štúdiu na určenie prevalencie DR u pacientov s DM 1. a 2. typu. Svojou kvalitou sa radí medzi podobné výskumy v zahraničí. A to nielen kvôli vysokému počtu pacientov, ale aj vďaka metodike a využitiu najnovších dostupných vyšetrení.

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

Nábor pacientov prebieha v 54 diabetologických a 19 oftalmologických centrách od februára 2015. Očakávaný termín ukončenia náboru pacientov je jeseň 2015.

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.

LITERATURA

- Cade WT.:** Diabetes-Related Microvascular and Macrovascular Diseases in the Physical Therapy Setting. *Phys Ther*, 2008, 88(11): 1322–1335.
- Wilkinson, Ch. P. et al.:** Classification of Diabetic Retinopathy: A proposed International Clinical Disease Severity Grading Scale for Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema, 2002, <http://www.medscape.com>
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 1: Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 1985; 103:1796–1806.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- Shaw J.E. et al.:** Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diab Res Clin Practice*, 2010; 87: 4–14.
- Činnosť diabetologických ambulancií v SR 2013, Národné centrum zdravotníckych informácií, Bratislava 2014.
- Arar NH. et al.:** Heritability of the severity of diabetic retinopathy: the FIN-D-Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008; 49: 3839–45.
- Kaidonis, G. et al.:** Genetic study of diabetic retinopathy: recruitment methodology and analysis of baseline characteristics. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2014; 42: 486–493.
- Mangione CM. et al.:** National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigator: development of the 25-item National Eye Institute function questionnaire. *Arch Ophthalmol*, 2001; 119: 1050–1058.
- Vodrážková E. et al.:** Psychometrická validácia verzie „dotazníka zrakových funkcií-25 v podmienkach Slovenska“.
- Čes a Slov Oftal. 2012; 68(3), 102–108.
- Klein, R. et al.:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XXIII: The 25-Year Incidence of Visual Impairment in Type 1 Diabetes Mellitus. *Ophthalmology*, 2010; 117: 63–70.
- Klein R, Klein BE, Moss SE et al.:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, II. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy when Age at Diagnosis Is Less Than 30 Years. *Arch Ophthalmol*, 1984; 102: 520–526.
- Klein R, Moss SE, Klein BE, et al.:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, III. Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy when Age at Diagnosis Is 30 or More Years. *Arch Ophthalmol*, 1984; 102: 527–532.
- Sloan FA. et al.:** Change in incidence of diabetes mellitus/related eye disease among US elderly persons, 1994–2005.

- Arch Ophthalmol, 2008; 126: 1548–1553.
15. **Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al.:** Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy, *Diabetes Care*, 2012; 35: 556–64.
 16. **Kempen et al.:** The Prevalence of Diabetic Retinopathy Among Adults in the United States. *Arch Ophthalmol*, 2004; 122(4): 552–563.
 17. **Ruta et al.:** Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med*, 2013; 30: 387–98.
 18. **Olafsdottir E. et al.:** The prevalence of retinopathy in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol*, 2014; 92: 133–137.
 19. **Rodriguez-Poncelas 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; 0:1–6.
 20. **Klein et al.:** The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology*, 2002; Jul, 109(7): 1225–34.
 21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Clustering of long-term complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*, 1997; 46: 1829–1839.
 22. **Looker HC. et al.:** Genome-wide linkage analyses to identify loci for diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2007; 56: 1160–6.
 23. **Hallman DMD et al.:** A genome-wide linkage scan for diabetic retinopathy susceptibility genes in Mexican Americans with type 2 diabetes from Starr County, Texas. *Diabetes*, 2007, 56: 1167–73.
 24. **Szabo S.M.et al.:** Patient Preferences for Diabetic Retinopathy Health States. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010; 51, 3387–3394.