

## Epidemiologické charakteristiky pacientov s diabetom mellitom a diabetickou retinopatiou na Slovensku: výsledky zo štúdie DIARET SK

Marta Ondřejková<sup>1</sup>, Monika Gajdošová<sup>1</sup>, Iveta Tvrdá<sup>2</sup>, Jana Fabková<sup>2</sup>, zastupujúci tím štúdie DIARET SK

<sup>1</sup>Špecializovaná nemocnica v odbore oftalmológia, Zvolen

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

Diabetická retinopatia (DR) je hlavnou príčinou slepoty u pacientov s diabetom mellitom (DM). DIARET SK je prvá epidemiologická a multicentrická štúdia na Slovensku, ktorej cieľom bolo vyhodnotiť epidemiologické charakteristiky u slovenských pacientov s DM 1. a 2. typu a DR. Epidemiologický a multicentrický prieskum zahŕňal 4 078 dospelých pacientov (vo veku  $\geq 18$  rokov) od 51 diabetológov a 47 oftalmológov. Do štúdie bolo zaradených 3 700 pacientov (DM 1. typu = 295, DM 2. typu = 3 405). Priemerný glykovaný hemoglobín (HbA1c (% DCCT)) bol 7,5 (1,4) u pacientov s DM 2. typu a 8,5 (1,6) u pacientov s DM 1. typu. Priemer trvania DM 2. typu bol kratší v porovnaní s DM 1. typu (7,5 [5,2] vs 10,3 [6,9] roka). Najčastejšími faktormi, ktoré prispievali u slovenských pacientov k vzniku DR a DEM, boli trvanie ochorenia a vyšší HbA1c.

**Kľúčové slová:** diabetická retinopatia, diabetes mellitus 1. typu, diabetes mellitus 2. typu, diabetický edém makuly, glykovaný hemoglobín

### *Epidemiological characteristics of patients with diabetic retinopathy in Slovakia: results from the DIARET SK study*

Diabetic retinopathy (DR) is the major cause of blindness in patients with diabetes mellitus (DM). DIARET SK is the first epidemiological and multi-centre study in Slovakia aimed at evaluating the epidemiological characteristics in Slovak patients with type 1 and type 2 DM and DR. The epidemiological and multicenter survey included 4078 adult patients ( $\geq 18$  years of age) from 51 diabetologists and 47 ophthalmologists. The study enrolled 3700 patients (type 1 DM = 295, type 2 DM = 3405). The mean (SD) glycated hemoglobin (HbA1c) was 7.5<sup>(1,4)</sup> in type 2 DM patients and 8.5<sup>(1,6)</sup> in type 1 DM patients. The mean duration of type 2 DM was shorter compared to type 1 DM (7.5 [5.2] vs 10.3 [6.9] years). The most frequent factors contributing to the development of DR and DEM in Slovak patients were disease duration and higher HbA1c.

**Keywords:** diabetic retinopathy, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, diabetic macular oedema, glycated hemoglobin

NewsLab, 2020; roč. 11 (1): 9 – 13

### Úvod

Diabetes mellitus (DM) je jedným z najväčších zdravotných problémov 21. storočia. Podľa údajov Medzinárodnej federácie diabetu (International Diabetes Federation) z roku 2017 má takmer 425 miliónov ľudí vo veku 20 – 79 rokov diabetes<sup>(1)</sup>. Predpokladá sa, že do roku 2030 sa počet pacientov s DM zvýši o 69 % v rozvojových a o 20 % v rozvinutých krajinách<sup>(2)</sup>. Diabetická retinopatia (DR) je hlavnou príčinou straty zraku u dospelých vo veku 20 – 74 rokov<sup>(3)</sup>. Viac ako tretina pacientov s DM má príznaky DR a tretina z nich je postihnutá diabetickou retinopatiou ohrozujúcou zrak (VTDR), ktorá je definovaná ako závažná neproliferatívna DR alebo proliferatívna DR (PDR), alebo prítomnosť diabetického edému makuly (DEM)<sup>(2)</sup>. Trvanie diabetu a zlá kontrola glykémie sú najdôležitejšie rizikové faktory spojené s vývojom DR a väčšinou chronických komplikácií súvisiacich s diabetom. Významné klinické štúdie, ako je „The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (DCCT/EDIC)“, preukázali, že intenzívna liečba hyperglykémie účinne oneskoruje nástup a spomaľuje progresiu komplikácií pri DM vrátane DR<sup>(4)</sup>. Dokázalo sa, že okrem straty zraku prispievajú DR a DEM k rozvoju ďalších

komplikácií súvisiacich s cukrovkou vrátane nefropatie, periférnej neuropatie a kardiovaskulárnych príhod<sup>(5,6)</sup>. V tejto práci uvádzame výsledky štúdie DIARET SK (Prevalencia diabetického RETinopatie a dopad genetických faktorov na vznik diabetického retinopatie u pacientov s DM 1. a 2. typu na Slovensku), ktorej cieľom bolo zistiť epidemiologické a rizikové faktory pacientov s DM a DR.

### Materiál a metódy

DIARET SK bol epidemiologický, multicentrický prieskum u dospelých pacientov (vo veku  $\geq 18$  rokov) s DM 1. a 2. typu, ktorí spĺňali kritériá na zaradenie a podpísali formulár informovaného súhlasu s epidemiologickým výskumom. Každý zaradený pacient absolvoval vyšetrenie oboch očí aj u oftalmológa. Pacientom bol pridelený unikátny identifikačný kód, aby sa zachovala anonymita, a identitu pacienta poznal iba ošetrojúci lekár. Údaje sa zbierali u 51 diabetológov a 47 oftalmológov v období február až december 2015. Zaradenie pacientov prebiehalo počas návštev u diabetológov, pri ktorých im boli vyšetrené potrebné parametre a tie boli elektronicky zaznamenané spolu s retrospektívnymi anamnestickými údajmi. Aby sa zabezpečil nezaujatý výber, pacienti

boli vyberaní každý deň skríningu podľa vopred špecifikovaného poradia. Zahrnutí boli všetci pacienti s DM (1. aj 2. typu) bez ohľadu na trvanie DM a bez ohľadu na očné komplikácie v pacientovej anamnéze alebo pri vyšetrení diabetológom. Pacienti boli vyradení, ak mali 1) < 18 rokov, 2) gestačný diabetes alebo sekundárny – indukovaný diabetes, 3) diabetickú ketoacidózu alebo hyperosmolárnu kómu a 4) zneužívali alkohol alebo mali akútnu intoxikáciu alkoholom.

Štatistická analýza: Akékoľvek zaujatie bolo eliminované použitím vopred špecifikovaného kvázi náhodného procesu výberu pacientov. Vďaka vyššiemu počtu pacientov sa očakávali najpresnejšie výsledky v zmysle štatistickej chyby vrátane celkovej prevalencie a identifikácie rizikových faktorov prispievajúcich k vzniku DR. Primárne cieľové výsledky sú uvádzané Wilsonovým skóre 95 % intervalu spoľahlivosti (IS). Analýza vplyvu rizikových faktorov na prevalenciu DR a DEM sa realizovala pomocou multivariačnej logistickej regresie. Miera chýbajúcich hodnôt bola všeobecne nízka. Nedopĺňali sa chýbajúce dáta. V analýzach korelácií alebo logistických regresí boli použité všetky dáta s dostupnými výsledkami. Charakteristiky pacienta boli opisované štandardnými metódami deskriptívnej štatistiky – celkový počet pacientov (N), percentuálny podiel (%), priemer, medián, minimum, maximum, štandardná odchýlka (SD).

## Výsledky

Konečný súbor dát obsahoval údaje od 4 014 pacientov. Pomocou kvázi náhodného prístupu bolo zaradených 3 700 pacientov (DM 2. typu = 3 405, DM 1. typu = 295), 16 (DM 2. typu = 15, DM 1. typu = 1) bolo zaradených v skupine vopred špecifikovanej s trvaním DM < 5 rokov s históriou DR a 298 (DM 2. typu = 204, DM 1. typu = 94) pacientov s trvaním DM ≥ 20 rokov. Výsledky sú uvádzané zvlášť podľa typu DM.

Podiel žien bol podobný v oboch skupinách s DM 2. aj 1. typu (1 806 [53 %] vs 154 [52,2 %], v uvedenom poradí). Priemerný vek (SD) v čase diagnostikovania DM bol 53,4 (9,5) roka u pacientov s DM 2. typu a 27,6 (12,9) roka s DM 1. typu. Priemerný vek (SD) pacientov bol 60,9 (9,5) roka u pacientov s DM 2. typu a 37,9 (12,1) roka u pacientov s DM 1. typu. Väčšina pacientov v skupine s DM 2. typu bola vo veku medzi 50 – 70 rokov, zatiaľ čo v skupine s DM 1. typu boli do 45 rokov (**obrázok 1 A a B**).

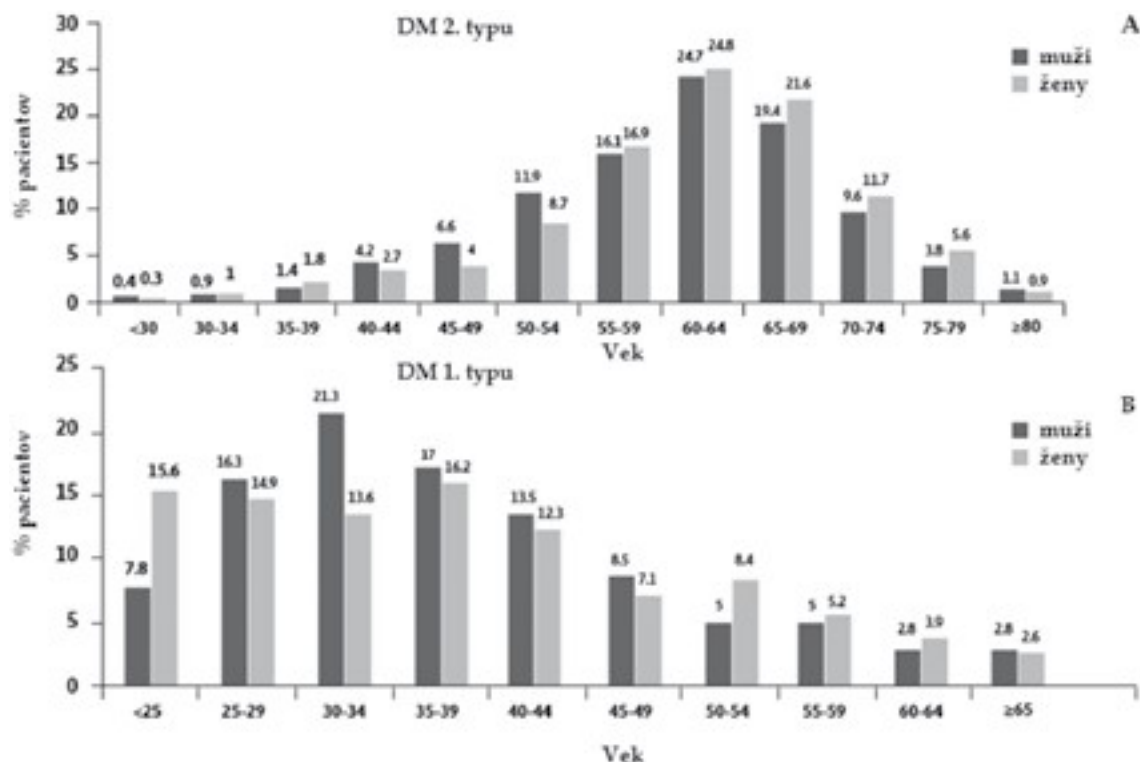
Priemer (SD) trvania DM 2. typu bol 7,5 (5,2) roka a DM 1. typu 10,3 (6,9) roka. Trvanie ochorenia DM 2. typu u väčšiny (69,4 %) pacientov bolo < 10 rokov a viac ako ≥ 20 rokov iba u 40 (1,2 %) pacientov. Zo všetkých pacientov s DM 1. typu malo 46,8 % trvanie ochorenia < 10 rokov a iba 5,4 % ≥ 20 rokov. Trvanie DM 2. a 1. typu kategorizované podľa rokov trvania je zobrazené na **obrázku 2 C a D**.

Priemer (SD) HbA1c (% DCCT) bol 7,5 (1,4) u pacientov s DM 2. typu a 8,5 (1,6) u pacientov s DM 1. typu. Hladiny HbA1c sa u väčšiny (72,6 %) pacientov s DM 2. typu pohybovali medzi 6 % – 8,5 %, zatiaľ čo u väčšiny (63,7 %) pacientov s DM 1. typu sa hladiny HbA1c pohybovali medzi 6,5 % – 9 %. Celkovo 55,2 % pacientov s DM 2. typu a 81,8 % pacientov s DM 1. typu malo hladiny HbA1c nad normálnym rozpätím (< 7 %)<sup>(7)</sup>. Pri DM 2. typu mali 2 % pacientov hladiny HbA1c > 11, zatiaľ čo pri DM 1. typu malo hladiny HbA1c > 11 5,8 % pacientov (**obrázok 3 E a F**).

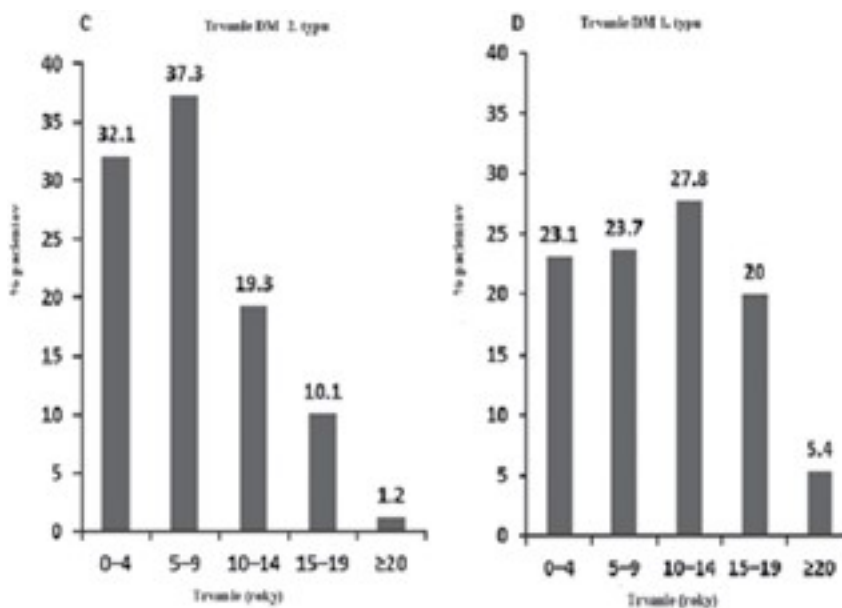
DCCT, štúdia kontroly a komplikácií diabetu; HbA1c, glykovaný hemoglobín

Prevalencia DR bola vyššia u pacientov s DM 2. a 1. typu s trvaním ochorenia ≥ 20 rokov v porovnaní s trvaním DM < 20 rokov (**tabuľka 1**).

**Obrázok 1 (A a B).** Rozloženie veku u pacientov s DM 1. (B) a 2. typu (A)



Obrázok 2 (C a D). Trvanie DM 2. a 1. typu



Tabuľka 1. Prevalencia akejkoľvek DR podľa trvania a typu DM

Trvanie (roky)	DM 2. typu			DM 1. typu		
	N	n	Prevalencia per 100 (95 % IS)*	N	n	Prevalencia per 100 (95 % IS)*
0 – 4	1 092	65	5,95 (4,7; 7,52)	68	7	10,29 (5,08; 19,76)
5 – 9	1 270	157	12,36 (10,66; 14,29)	70	10	14,29 (7,95; 24,34)
10 – 14	658	148	22,49 (19,47; 25,84)	82	30	36,59 (26,98; 47,39)
15 – 19	345	122	35,36 (30,5; 40,54)	59	27	45,76 (33,7; 58,34)
20 – 24	144 (30 + 114)	72 (19 + 53)	50 (41,94; 58,06)	42 (8 + 34)	26 (6 + 20)	61,9 (46,81; 75)
25 – 29	56 (4 + 52)	36 (2 + 34)	64,29 (51,19; 75,54)	27 (4 + 23)	16 (3 + 13)	59,26 (40,73; 75,49)
≥ 30	44 (6 + 38)	25 (3 + 22)	56,82 (42,22; 70,32)	41 (4 + 37)	27 (3 + 24)	65,85 (50,55; 78,44)

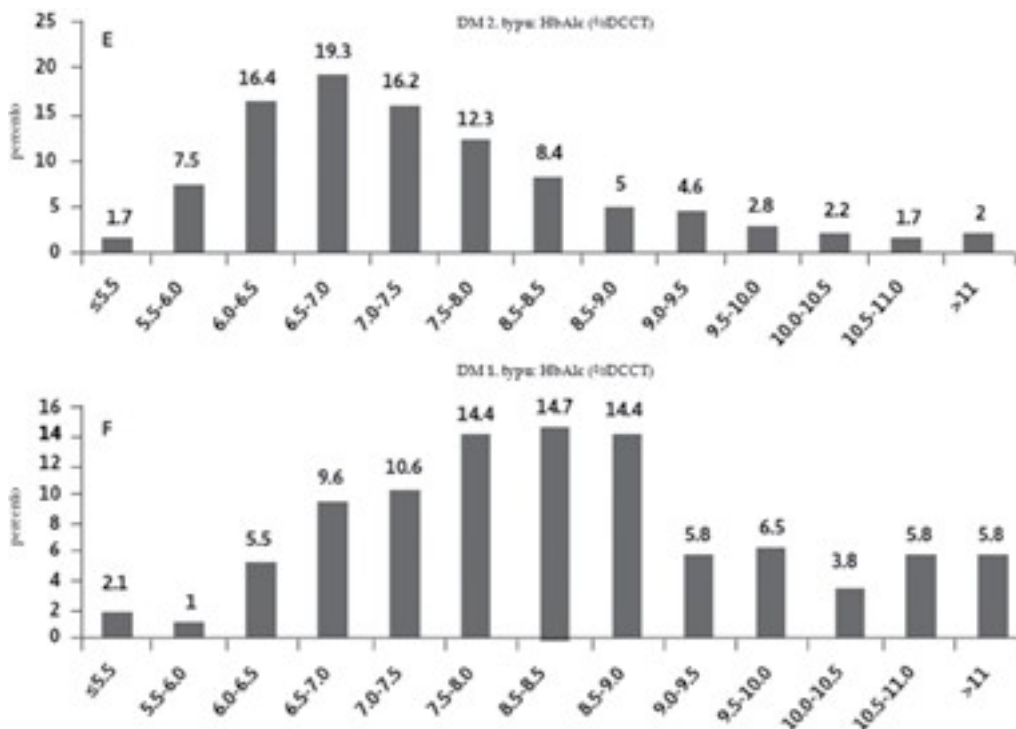
## Diskusia

Štúdia DIARET SK bola prvá a zatiaľ jediná na Slovensku, v ktorej sa hodnotili epidemiologické charakteristiky pacientov s DM a DR a ich vplyv na vznik DR a DEM. Prevalencia DM stúpa s rastúcim vekom<sup>(8)</sup> a spôsobuje komplikácie súvisiace s DR. DR je kľúčovým indikátorom mikrovaskulárnych komplikácií súvisiacich s DM. V tejto štúdii bol priemerný vek pacientov s DM 2. typu vyšší ako u pacientov s DM 1. typu a naše výsledky sú podobné, ako výsledky hlásené z nedávno publikovanej dánskej štúdie<sup>(9)</sup>. Skúmanie rizikových faktorov tiež odhalilo zaujímavé úvahy v klinickej praxi aj vo výskume. Hyperglykémia zostáva najdôležitejším modifikovateľným rizikovým faktorom DR. HbA1c predstavuje chronickú koncentráciu glukózy v krvi a používa sa ako marker na predpovedanie budúcich komplikácií súvisiacich s DM a ako kritický parameter na hodnotenie vplyvu ochorenia<sup>(10)</sup>. Na zistenie efektu znížených hladín glukózy v krvi na mikrovaskulárne komplikácie u pacientov s DM 2. typu a 1. typu sa realizovalo niekoľko klinických štúdií. Výsledky štúdií naznačili, že chronické zníženie hladín glukózy v krvi následne znížilo riziko DR<sup>(11-14)</sup>. Výsledky zo štúdie kontroly a komplikácií diabetu (Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)) v USA a Kanade pre DM 1. typu<sup>(11)</sup> a z prospektívnej štúdie DM v Spojenom kráľovstve (the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)) pre DM 2. typu<sup>(12)</sup> ukázali veľmi významné zníženia (DCCT,  $p < 0,001$ ; UKPDS,  $p = 0,009$ )

incidencie a progresie DR u pacientov randomizovaných na prísnu kontrolu glukózy v krvi ( $HbA1c < 7\%$ ). Na druhej strane výsledky zo štúdií ADVANCE a ACCORD ukázali, že agresívna kontrola glykémie ( $< 6,5\%$ ) významne neznižila riziko retinopatie<sup>(15,16)</sup>.

V štúdii DIARET, bez ohľadu na typ DM, mala väčšina pacientov priemerné hladiny HbA1c nad normálnym rozpätím ( $> 7\%$ ). Priemerné hladiny HbA1c boli vyššie u pacientov s DM 1. typu v porovnaní s pacientmi 2. typu, čo môže byť jedným z dôvodov vyššej prevalencie DR u pacientov s DM 1. typu v štúdii DIARET SK. Tieto výsledky zo štúdie DIARET SK sú podobné ako výsledky hlásené zo španielskej populácie (priemer [SD]:  $7,38 \pm 1,29\%$  pre DM 2. typu a  $8,38 \pm 1,16\%$  pre DM 1. typu). Autori vyššie hodnoty akýchkoľvek DR pri DM 1. typu vysvetľujú dvoma rôznymi príčinami: (i) dlhšie trvanie DM ( $13,63 \pm 8,42$  roka u pacientov s DM 1. typu v porovnaní s  $8,25 \pm 6,1$  roka u pacientov s DM 2. typu) a (ii) zlá metabolická kontrola meraná pomocou HbA1c ( $8,38 \pm 1,16\%$  u pacientov s DM 1. typu v porovnaní so  $7,38 \pm 1,29\%$  u pacientov s DM 2. typu)<sup>(19)</sup>. V liverpoolskej štúdii bol medián trvania DM pri 2. type 3,2 roka a pri DM 1. typu 12,8 roka, vo waleskej štúdii 5,3 roka a 16,7 roka v uvedenom poradí a v dánskej štúdii 8 rokov a 19 rokov v uvedenom poradí<sup>(17-19)</sup>. V našej štúdii bol medián trvania DM 7 rokov u pacientov s DM 2. typu a 10 rokov u pacientov s DM 1. typu. V štúdii DIARET SK väčšina pacientov s DM 2. typu (69,4 %) udávala

Obrázok 3 (E a F). Priemerné hladiny HbA1c u pacientov s DM 2. a 1. typu



trvanie ochorenia < 10 rokov a iba 30,6 % pacientov s DM 2. typu a 53,2 % s DM 1. typu > 10 rokov. To môže byť jeden z dôvodov vyššej prevalencie DR medzi pacientmi s DM 1. typu v tejto štúdiu podobne, ako to bolo pozorované v predchádzajúcich publikovaných štúdiách<sup>(17-19)</sup>. Táto epidemiologická štúdia na slovenskej populácii potvrdzuje výsledky predchádzajúcich štúdií v iných populáciách, že glykemická expozícia (trvanie pôsobenia DM a HbA1c) je prevládajúcim faktorom pri vzniku DR. Včasná detekcia, dobrá kontrola HbA1c a rýchla liečba umožňujú prevenciu zrakového poškodenia súvisiaceho s DM, lepší manažment týchto pacientov a zníženie záťaže liečbou. Pacienti s DM si vyžadujú pravidelné sledovanie lekármi primárnej starostlivosti, aby optimalizovali svoj glykemický index a aby sa zabránilo vývoju a progresii DR a ďalších komplikácií súvisiacich s DM. Údaje zo štúdie DIARET SK poskytujú základ na porovnanie slovenských epidemiologických údajov so štúdiami z iných krajín, poskytujú pohľad na manažment a lepšie porozumenie tohto ochorenia ohrozujúceho zrak. DIARET SK je prvá rozsiahla, dobre kontrolovaná epidemiologická štúdia, ktorá hodnotila epidemiologické charakteristiky pacientov s DM

a DR. Hlavnou silnou stránkou tejto štúdie je veľká vzorka pacientov. Pokiaľ je nám známe, zatiaľ nebola publikovaná žiadna iná epidemiologická štúdia s takým vysokým počtom pacientov.

**Podakovanie:** Tento článok vznikol vďaka podpore v rámci OP Výskum a vývoj pre projekt: Centrum výskumu závažných ochorení a ich komplikácií, ITMS 26240120038, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

MUDr. Marta Ondrejková, PhD.: Potvrdzujem, že som dostala finančnú podporu od farmaceutických spoločností Novartis a Bayer ako členka Advisory Boardu a investigátorka v klinických štúdiách.

MUDr. Monika Gajdošová: Spolupracujem s farmaceutickými spoločnosťami Novartis, Bayer, Allergan a Zeiss ako konzultantka. Som členka Advisory Boardu spoločností Novartis, Bayer, Allergan a hlavná skúšajúca vo viacerých klinických štúdiách.

MUDr. Iveta Tvrda a MUDr. Jana Fabková: Potvrdzujeme, že sme zamestnankyne medicínskeho oddelenia spoločnosti Novartis Slovakia, s. r. o., Žižkova 22B, Bratislava.

#### LITERATÚRA

1. IDF DIABETES ATLAS – 8TH EDITION. dostupné na: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html> (prístup 29. októbra 2019).
2. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35(3): 556-564.
3. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735): 124-136.
4. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015; 64(2): 631-642.

5. Hagg S, Thorn LM, Putaala J, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4140-4146.
6. Mottl AK, Pajewski N, Fonseca V, et al. The degree of retinopathy is equally predictive for renal and macrovascular outcomes in the ACCORD Trial. *J Diabetes Complications* 2014; 28(6): 874-879.
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1364-1379.

8. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-1053.
9. Larsen MB, Henriksen JE, Grauslund J, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in 17 152 patients from the island of Funen, Denmark. *Acta Ophthalmologica* 2017; 95(8): 778-786.
10. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362(9): 800-811.
11. Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment. Follow-up of the Kroc Collaborative Study. The Kroc Collaborative Study Group. *JAMA* 1988; 260(1): 37-41.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
13. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6556): 1195-1199.
14. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986.
15. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24): 2545-2559.
16. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-2572.
17. Younis N, Broadbent DM, Harding SP, et al. Prevalence of diabetic eye disease in patients entering a systematic primary care-based eye screening programme. *Diabet Med* 2002; 19(12):1014-1021.
18. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, Chowdhury SR, North RV, Hale SL, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(1): 64-68.
19. Romero-Aroca P, Navarro-Gil R, Valls-Mateu A, et al. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(10): 1346-1351.



**MUDr. Marta Ondřejková, PhD.**

Špecializovaná nemocnica v odbore oftalmológia Zvolen  
Kuzmányho nábrežie 28, 960 01 Zvolen  
e-mail: marta.ondrejкова@oftal.sk