

Stanowisko *American Diabetes Association*

Donald S. Fong, Lloyd Aiello, Thomas W. Gardner, George L. King,
George Blankenship, Jerry D. Cavallerano, Fredrick L. Ferris III, Ronald Klein

Retinopatia cukrzycowa

Retinopathy in diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2004; 27, supl. 1: S84-S87

Retinopatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną nowych przypadków całkowitej utraty wzroku wśród osób dorosłych w wieku 20–74 lat. W czasie pierwszych 10 lat trwania cukrzycy u prawie wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 oraz u ponad 60% chorych na cukrzycę typu 2 można stwierdzić retinopatię. W badaniu *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) 3,6% pacjentów, u których cukrzycę rozpoznano w młodszym wieku (cukrzyca typu 1) oraz 1,6% chorych, u których cukrzyca rozwinęła się w wieku późniejszym (typ 2) uznano za niewidzących. W grupie chorych na cukrzycę typu 1 w 86% przyczyną utraty wzroku była retinopatia cukrzycowa. W grupie chorych, u których cukrzyca rozpoczęła się w starszym wieku oraz w której często występowały inne choroby narządu wzroku retinopatia cukrzycowa była przyczyną utraty wzroku w 1/3 przypadków.

Historia naturalna retinopatii cukrzycowej

Retinopatia cukrzycowa ulega progresji od etapu łagodnych nieproliferacyjnych zmian, które charakteryzują się zwiększoną przepuszczalnością naczyń poprzez stadium umiarkowanej i nasilonej retinopatii nieproliferacyjnej (NPDR, *nonproliferative diabetic retinopathy*), która cechuje się zamknięciem naczyń, aż do retinopatii proliferacyjnej (PDR, *proliferative diabetic retinopathy*), charakteryzującej się

rozrostem nowych naczyń w obszarze siatkówki oraz tylnej powierzchni ciała szklistego. Na każdym etapie rozwoju retinopatii może dojść do powstania obrzęku płamki żółtej, czyli pogrubienia siatkówki na skutek zwiększonej przepuszczalności oraz wysięku z naczyń. Cięża, okres dojrzewania, wyrównanie glikemii oraz zabieg usunięcia zaćmy mogą spowodować akcelerację w każdym stadium retinopatii.

Retinopatia zagrażająca utratą wzroku rzadko występuje u chorych na cukrzycę typu 1 w czasie pierwszych 3–5 lat choroby oraz przed osiągnięciem dojrzałości. W ciągu następnych 20 lat u prawie wszystkich chorych dochodzi do rozwoju retinopatii. U 21% chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się retinopatię w chwili rozpoznania cukrzycy, a u większości dochodzi z czasem do rozwoju tego powikłania. Jest wiele mechanizmów prowadzących do utraty wzroku w przebiegu retinopatii cukrzycowej. Nowe naczynia powstające w stadium retinopatii proliferacyjnej oraz obkurczanie się towarzyszącej tym naczyniom tkanki łącznej mogą zniekształcać siatkówkę oraz prowadzić do jej odwarstwienia w mechanizmie pociągania, czego skutkiem jest znaczna oraz najczęściej nieodwracalna utrata wzroku. Ponadto może dojść do krwawienia z nowych naczyń i dodatkowego powikłania, jakim jest krwotok przedsiatkówkowy lub do ciała szklistego. Towarzysząca retinopatii proliferacyjnej jaskra może być przyczyną utraty wzroku.

Czynniki ryzyka oraz leczenie

Czas trwania cukrzycy

Czas trwania cukrzycy jest prawdopodobnie najsilniejszym czynnikiem rozwoju oraz progresji retinopatii. Spośród chorych w badaniu WESDR, u któ-

Zalecenia zawarte w tym artykule oparto na danych pochodzących z publikacji: Diabetic retinopathy (technical review). *Diabetes Care* 1998; 21: 143–156

Copyright © 2004 by *American Diabetes Association*, Inc.
ADA nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, supl. A, A127–A131
Tłumaczenie: Dział Naukowy Wydawnictwa Via Medica
Wydanie polskie: Via Medica

rych cukrzyce rozpoznano w młodszym wieku liczba przypadków retinopatii wynosiła 8% po 3 latach, 25% po 5 latach, 60% po 10 latach oraz 80% po 15 latach. Liczba przypadków retinopatii proliferacyjnej po 3 latach wynosiła 0% i wzrastała do 25% po 15 latach [1]. Częstość nowych przypadków retinopatii również wzrastała wraz z czasem trwania cukrzycy. Wśród uczestników badania WESDR, u których cukrzyce rozpoznano w młodszym wieku, 4-letnia częstość rozwoju retinopatii proliferacyjnej zwiększyła się z 0% w ciągu pierwszych 5 lat do 27,9% po 13–14 latach trwania cukrzycy. Po 15 latach trwania choroby częstość retinopatii proliferacyjnej utrzymywała się na stałym poziomie.

Wyrównanie glikemii

W badaniu DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) badano skutki hiperglikemii u chorych na cukrzyce typu 1 oraz częstość retinopatii, nefropatii i neuropatii cukrzycowej. Chorych (1441 osób), u których na początku badania nie stwierdzano retinopatii (grupa prewencji pierwotnej) lub rozpoznano retinopatię nieproliferacyjną w stadium minimalnym do umiarkowanego (grupa prewencji wtórnej) leczono albo w sposób konwencjonalny (1 lub 2 wstrzyknięcia insuliny dziennie), albo intensywnie (insulina 3 lub więcej razy dziennie lub ciągły podskórny wlew insuliny). W grupie prewencji pierwotnej kumulacyjna częstość progresji retinopatii w czasie pierwszych 36 miesięcy była podobna w obu grupach. Po tym czasie utrzymywał się stały spadek w grupie leczonej intensywnie. Leczenie intensywnie spowodowało redukcję średniego ryzyka retinopatii o 76% (95% CI 62–85). W grupie prewencji wtórnej leczenie intensywnie spowodowało wyższą kumulacyjną częstość progresji w czasie pierwszego roku, jednak po 36 miesiącach obserwowano mniejsze ryzyko progresji. Intensywna terapia zmniejszyła ryzyko progresji o 54% (CI 39–66).

Ochronny wpływ wyrównania glikemii potwierdzono również u chorych na cukrzyce typu 2. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) wykazano, że poprawa wyrównania glikemii spowodowała redukcję ryzyka rozwoju retinopatii, nefropatii i być może neuropatii. Całkowita częstość powikłań z grupy mikroangiopatii obniżyła się o 25% u chorych leczonych w sposób intensywny w porównaniu z chorymi leczonymi konwencjonalnie. Analiza epidemiologiczna danych z badania UKPDS wykazała istnienie ciągłego związku między ryzykiem mikroangiopatii a glikemią; dla każdego punktu procentowego obniżenia stężenia HbA_{1c} (np. z 8% do 7%) obserwowano 35-procentową redukcję ryzyka rozwoju powikłań z grupy mikroangiopatii.

Leczenie nadciśnienia tętniczego

W badaniu UKPDS oceniano również wpływ ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego [2]. Łącznie zrandomizowano 1148 chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą, a następnie podzielono ich na grupę leczoną mniej intensywnie (< 180/105 mm Hg) oraz grupę leczoną intensywnie (< 150/85 mm Hg) za pomocą leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) lub leków β -adrenolitycznych. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 8,4 roku u chorych stosujących intensywną terapię obserwowano 34-procentową redukcję progresji retinopatii i 47-procentową redukcję ryzyka pogorszenia ostrości wzroku o trzy rzędy na tablicach Snellena przy obniżeniu ciśnienia tętniczego o 10/5 mm Hg. Ponadto obserwowano redukcję zgonów związanych z cukrzycą oraz udarami mózgu.

Aby stwierdzić, czy intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego przynosi dodatkowe korzyści w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym, w badaniu *Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial* (ABCD) [3] chorych losowo przydzielono do grupy intensywnej lub umiarkowanej kontroli nadciśnienia tętniczego. Osoby z ciśnieniem rozkurczowym \geq 90 mm Hg przydzielono do grupy leczonej intensywnie (cel leczenia: ciśnienie rozkurczowe 75 mm Hg) lub do grupy leczonej w sposób umiarkowany (cel leczenia: ciśnienie rozkurczowe 80–89 mm Hg). Łącznie 470 pacjentów przydzielono do grupy leczonej nisdypiną lub enalaprylem i obserwowano średnio przez 5,3 roku. Średnie ciśnienie tętnicze osiągnięte w grupie leczonej intensywnie wynosiło 132/78 mm Hg, a grupie kontrolnej leczonej konwencjonalnie 138/86 mm Hg. Chociaż w grupie intensywnej terapii obserwowano niższą częstość zgonów (5,5 vs. 10,7%; $p = 0,037$), nie stwierdzano różnicy między grupą leczoną intensywnie i konwencjonalnie w odniesieniu do progresji retinopatii oraz neuropatii cukrzycowej.

Aby stwierdzić, czy leki z grupy inhibitorów ACE mogą opóźnić progresję nefropatii u chorych bez nadciśnienia tętniczego w badaniu *EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes* (EUCLID), obserwowano wpływ lizynoprylu na retinopatię u chorych na cukrzyce typu 1. Pacjenci zakwalifikowani do badania mieli prawidłowe ciśnienie tętnicze z normoalbuminurią (85%) lub mikroalbuminurią. Na początku badania proporcja chorych z retinopatią była podobna, ale u pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej lizynopryl stężenie HbA_{1c} było istotnie niższe. Leczenie spowodowało redukcję rozwoju retinopatii, co mogło się wiązać z efektem hipotensyjnym u chorych z niewykrytym nadciśnieniem tętniczym. Powyższe obserwacje

wymagają potwierdzenia, zanim będzie można wprowadzać zmiany w praktyce klinicznej.

Leczenie kwasem acetylosalicylowym

W badaniu *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) oceniano, czy podawanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 650 mg na dobę może powodować zahamowanie progresji retinopatii. Na podstawie badania progresji retinopatii, powstania lub czasu trwania krwotoku do ciała szklanego stwierdzono, że lek ten nie ma wpływu na retinopatię. W świetle tych obserwacji nie ma okulistycznych przeciwwskazań do stosowania kwasu acetylosalicylowego z przyczyn kardiologicznych lub też z innych wskazań medycznych.

Fotokoagulacja laserem

W badaniu *Diabetic Retinopathy Study* (DRS) badano, czy rozsiana fotokoagulacja w porównaniu z odroczeniem zabiegu na czas nieokreślony może zmniejszać ryzyko utraty wzroku z powodu retinopatii proliferacyjnej. Wykazano, że tylko po 2 latach fotokoagulacja istotnie zmniejszyła występowanie poważnej utraty wzroku (ostrość wzroku 5/200 lub gorzej). Ten korzystny efekt utrzymywał się przez cały czas obserwacji i był najwyraźniejszy wśród pacjentów z najliczniejszymi czynnikami ryzyka, tworzenie nowych naczyń na tarczy nerwu wzrokowego lub krwotok do ciała szklanego w obecności nowych naczyń w jakimkolwiek obszarze siatkówki). Efekt leczenia był znacznie mniejszy u pacjentów, u których nie stwierdzono cech wysokiego ryzyka.

Aby określić czas fotokoagulacji w badaniu ETDRS oceniono efekt leczenia pacjentów, u których rozpoznawano różne stopnie zaawansowania zmian na dnie oka — od łagodnej nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej do wczesnej retinopatii proliferacyjnej. Wskaźnik utraty wzroku był niski zarówno w przypadku leczenia wdrożonego wcześniej, jak i leczenia odroczonego do czasu rozwoju cech wysokiego ryzyka. Dlatego aby zmniejszyć ryzyko powikłań zalecono, by rozsianą fotokoaglację stosować u chorych z łagodną i umiarkowaną nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową. W badaniu ETDRS wykazano również skuteczność ogniskowej fotokoagulacji u pacjentów z obrzękiem płamki żółtej. W przypadku chorych z klinicznie istotnym obrzękiem płamki żółtej w 24% oczu nieleczonych doszło do podwojenia ostrości widzenia w porównaniu z 12% oczu leczonych.

Ocena retinopatii cukrzycowej

W wypadku retinopatii cukrzycowej, która jest istotną przyczyną utraty wzroku, nie występuje wiele objawów podmiotowych ze strony narządu wzroku, do

czasu wystąpienia całkowitej ślepoty. Fotokoagulacja laserem w retinopatii cukrzycowej pozwala skutecznie opóźnić progresję retinopatii oraz ograniczyć utratę wzroku, ale leczenie zwykle nie przywraca już utraconego wzroku. Ponieważ retinopatia może przebiegać bezobjawowo, konieczne są regularne badania chorych, aby powikłanie to wcześniej rozpoznać i leczyć.

Do akceptowanych metod badania dna oka u chorych na cukrzycę należą: pośrednie badanie oftalmoskopowe przy rozszerzonych źrenicach w połączeniu z badaniem biomikroskopowym oraz wykonaniem stereoskopowych zdjęć dna oka w siedmiu standardowych polach. Stereoskopowa fotografia dna oka jest metodą bardziej czułą w wykrywaniu retinopatii, natomiast badanie kliniczne ma przewagę przy wykrywaniu pogrubienia siatkówki spowodowanego obrzękiem płamki żółtej oraz jako metoda rozpoznawania nowotworzenia naczyń we wczesnym stadium. Ponadto fotografia dna oka wymaga przeszkolonego personelu zarówno przy wykonywaniu zdjęć, jak i przy ich interpretacji.

Opisywano możliwość wykorzystania zdjęć tradycyjnych i cyfrowych, wykonanych bez rozszerzenia źrenic, do oceny zmian na dnie oka u chorych na cukrzycę. Chociaż techniki te pozwalają na prowadzenie badań przesiewowych bez rozszerzania źrenic, nie oceniono ich w pełni. Można rozważyć zastosowanie aparatu do badania dna oka bez rozszerzania źrenic w obserwacji chorych na cukrzycę w gabinecie lekarskim, jeżeli nie można przeprowadzić badania przez rozszerzone źrenice.

Podstawą zaleceń, dotyczących częstości przeprowadzania badania dna oka przez rozszerzone źrenice, jest głównie stopień zaawansowania retinopatii [1, 4]. U chorych z umiarkowaną i poważną nieproliferacyjną retinopatią cukrzycową częste badanie dna oka jest konieczne w celu określenia momentu rozpoczęcia leczenia. U chorych bez cech retinopatii oraz u pacjentów, u których występują tylko pojedyncze mikroaneuryzmaty, coroczne badania dna oka przez rozszerzone źrenice nie są aż tak konieczne. W przypadku tych pacjentów roczna częstość progresji do retinopatii proliferacyjnej lub rozwoju obrzęku płamki jest niska; dlatego niektórzy eksperci sugerują, aby badanie przeprowadzać rzadziej [5]. Wyniki ostatnio przeprowadzonych analiz wskazują, że u niektórych chorych na cukrzycę typu 2 coroczne badanie może nie być uzasadnione ekonomicznie oraz że należy rozważyć wydłużenie okresu między badaniami [6]. Jednak analizy te mogły nie uwzględniać wszystkich czynników.

1. W analizach zakładano, że całkowita utrata wzroku jest jedynym poziomem utraty wzroku, który

ma konsekwencje ekonomiczne; inne skutki retinopatii cukrzycowej, takie jak ostrość wzroku poniżej 20/40, mogą również mieć znaczenie kliniczne, występują częściej oraz mają skutki ekonomiczne.

2. W analizach stosowano dane dotyczące progresji nieproliferacyjnej retinopatii cukrzycowej u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą [7]. Chociaż wskaźniki progresji są podzielone zależnie od stężenia HbA_{1c}, pacjenci z nowo rozpoznaną cukrzycą różnią się od chorych z takim samym zaawansowaniem retinopatii, ale dłuższym czasem trwania cukrzycy. Chociaż istnieje zależność między wskaźnikami progresji a stężeniami HbA_{1c}, retinopatia u pacjentów z niedawno rozpoznaną cukrzycą ulega progresji w inny sposób niż u pacjentów, u których stwierdza się retinopatię w takim samym stadium zaawansowania, ale cukrzyca trwa dłużej. U chorego z dłuższym czasem trwania cukrzycy ryzyko progresji w ciągu najbliższego roku jest wyższe [8].
3. Wskaźniki progresji ustalono na podstawie obserwacji osób pochodzących z Europy północnej i nie mogą się one odnosić do pacjentów z innych grup etnicznych, u których wskaźniki progresji retinopatii są wyższe — na przykład u chorych pochodzenia afrykańskiego czy latynoskiego [9, 10].

W ustalaniu częstości badań kontrolnych należy uwzględnić skutki rzadszego badania okulistycznego chorych. U starszych pacjentów występuje wyższe ryzyko zaćmy, jaskry związanej z wiekiem degeneracji plamki oraz innych zaburzeń, będących potencjalnym zagrożeniem dla wzroku. Wykrywanie tych zaburzeń zwiększa wartość badania, ale jest rzadko uwzględniane w analizach dotyczących częstości przeprowadzania badań. Podczas badania prowadzi się również edukację pacjentów. Chociaż chorzy wiedzą, jakie znaczenie ma wyrównanie glike-

mii, leczenie nadciśnienia tętniczego oraz hiperlipidemii, należy podkreślić rolę tych czynników — pacjent ma wtedy szczególną świadomość skutków utraty wzroku. Ponadto długie przerwy między badaniami nie sprzyjają utrzymaniu kontaktu z pacjentem. Po upływie kilku lat chorzy mogą zapominać o konieczności zgłaszania się na badanie okulistyczne.

Po rozważeniu tych zagadnień oraz przy braku empirycznych danych, które dowodziłyby, że jest inaczej, należy stwierdzić, że badanie okulistyczne u chorych na cukrzycę powinno się wykonywać raz w roku.

Streszczenie i zalecenia

Istnieją metody leczenia, pozwalające zapobiec lub opóźnić rozwój retinopatii cukrzycowej oraz zapobiec utracie wzroku u dużej grupy chorych na cukrzycę. W badaniach DCCT oraz UKPDS ustalono, że dobre wyrównanie glikemii oraz leczenie nadciśnienia tętniczego pozwalają zapobiec lub opóźnić rozwój retinopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę. Przeprowadzona we właściwym czasie laseroterapia może zapobiec utracie wzroku u wielu chorych na cukrzycę z zaawansowaną retinopatią nieproliferacyjną oraz proliferacyjną i/lub obrzękiem plamki. Ponieważ u dużej liczby chorych z retinopatią w stadium zagrażającym utratą wzroku nie występują objawy podmiotowe, konieczne są systematyczne badania.

Zalecenia dotyczące pierwszego oraz kolejnych badań okulistycznych chorych na cukrzycę przedstawiono poniżej oraz w tabeli 1.

Zalecenia

- U chorych na cukrzycę typu 1 pierwsze kompletne badanie dna oka przez rozszerzone źrenice należy przeprowadzać 3–5 lat po rozpoznaniu cukrzycy. Zasadniczo badanie nie jest konieczne u chorych poniżej 10 roku życia. Wyniki niektórych badań sugerują jednak, że cukrzyca wystę-

Tabela 1. Schemat badań okulistycznych

Grupa chorych	Zalecenia dotyczące pierwszego badania	Minimalna obserwacja rutynowa*
Cukrzyca typu 1	W ciągu 3–5 lat po rozpoznaniu cukrzycy u chorych w wieku 10 lat lub starszych**	Co roku
Cukrzyca typu 2	W chwili rozpoznania cukrzycy	Co roku
Ciąża u kobiety chorej na cukrzycę	Przed zejściem w ciążę oraz w czasie pierwszego trymestru	Zależnie od wyniku pierwszego badania — decyduje lekarz

* W wypadku zaburzeń konieczność częstszych kontroli; **Niektóre dane sugerują, że rozwój cukrzycy przed okresem pokwitania może mieć znaczenie dla rozwoju powikłań z grupy mikroangiopatii, dlatego, stosując niniejsze zalecenia w praktyce, należy się kierować oceną kliniczną oraz indywidualną sytuacją chorego

pująca przed okresem pokwitania może mieć znaczenie dla rozwoju powikłań z grupy mikroangiopatii, dlatego stosując niniejsze zalecenia w praktyce, należy się kierować oceną kliniczną oraz indywidualną sytuacją pacjenta (B).

- U chorych na cukrzycę typu 2 pierwsze kompletne badanie dna oka przez rozszerzone źrenice należy przeprowadzać wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy (B).
- Kolejne badania zarówno u chorych na cukrzycę typu 1, jak i typu 2 należy powtarzać raz w roku. Badanie takie powinien przeprowadzać okulista doświadczony w diagnostyce retinopatii cukrzycowej i znający możliwości leczenia. Lekarz okulista może zdecydować o dłuższych odstępach między badaniami (2–3 lata) po wykonaniu pełnego badania okulistycznego. Jeżeli występuje progresja retinopatii, konieczne może być częstsze badanie. Zaleca się powyższą częstość badań kontrolnych, ale jak wiadomo jest niewiele badań zajmujących się tym zagadnieniem (B).
- Jeżeli kobieta chora na cukrzycę planuje ciążę, należy przeprowadzić u niej badanie dna oka oraz poinformować o ryzyku rozwoju i/lub progresji retinopatii. Kobiety w ciąży chore na cukrzycę powinny wykonać badanie dna oka w pierwszym trymestrze oraz pozostawać pod ścisłą obserwacją przez cały okres ciąży (tab. 1). To zalecenie nie dotyczy kobiet z cukrzycą ciążową, ponieważ u nich nie występuje zwiększone ryzyko rozwoju retinopatii (B).
- Chorzy, u których stwierdzono obrzęk płamki w jakimkolwiek stadium zaawansowania, nasiloną retinopatię nieproliferacyjną lub jakąkolwiek postać retinopatii proliferacyjnej, wymagają ścisłej kontroli okulisty, doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu retinopatii cukrzycowej. Pacjentów z zaawansowaną retinopatią nieproliferacyjną lub bardziej zaawansowanym stadium retinopatii należy kierować do okulisty, aby nie dopuścić do rozwoju retinopatii proliferacyjnej. Ma to szczególne znaczenie u chorych na cukrzycę typu 2 oraz z nasiloną retinopatią nieproliferacyjną, ponieważ laseroterapia na tym etapie wiąże się z 50-procentową redukcją ryzyka znacznej utraty wzroku oraz wiotkości (E).
- Chorych, którzy stracili wzrok w wyniku cukrzycy, należy zachęcać do udziału w rehabilitacji

wzroku prowadzonej przez doświadczonego okulistę lub optyka (E).

Niniejsze zalecenia oparto na analizie danych pochodzących z następującej publikacji: Diabetic retinopathy (Technical Review). *Diabetes Care* 1998; 21: 143–156.

Podziękowanie

Praca ta powstała we współpracy z Amerykańskim Stowarzyszeniem Optometrycznym (*American Optometric Association* — Michale Duneas, OD) i Amerykańską Akademią Okulistyki (*American Academy of Ophthalmology* — Donald S. Fong, MD, MPH). Wyrażamy uznanie za nieocenione wsparcie tych organizacji i ich przedstawicieli.

PIŚMIENNICTWO

1. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Davis M.D., DeMets D.L.: 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.
2. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 708–713.
3. Estacio R.O., Jeffers B.W., Gifford N., Schrier R.W.: Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (supl. 2): B54–B64.
4. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Davis M.D., DeMets D.L.: 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.
5. Batchelder T., Barricks M.: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (Letter) *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 702–703.
6. Vijan S., Hofer T.P., Hayward R.A.: Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2000; 283: 889–896.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 12: 352: 854–865.
8. Klein R., Klein B.E., Moss S.E., Cruickshanks K.J.: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112: 1217–1228.
9. Harris M.I., Klein R., Cowie C.C., Rowland M., Byrd-Holt D.D.: Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes? A U.S. population study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1230–1235.
10. Haffner S.M., Fong D., Stern M.P. i wsp.: Diabetic retinopathy in Mexican Americans and non-Hispanic whites. *Diabetes* 1988; 37: 878–884.