

Raija M. Voutilainen-Kaunisto, Markku E. Teräsvirta, Matti I.J. Uusitupa, Leo K. Niskanen

Rozwój retinopatii i zaburzeń ostrości widzenia oraz czynniki ryzyka ich wystąpienia u chorych na cukrzycę typu 2 w porównaniu z grupą kontrolną Obserwacja 10-letnia

Occurrence and predictors of retinopathy and visual acuity in type 2 diabetic patients and control subjects 10-year follow-up from the diagnosis

Przedrukowano za zgodą z: *Journal of Diabetes and Its Complications* 2001, 15, 24–33

STRESZCZENIE

Rozwój retinopatii i zaburzeń ostrości widzenia oraz czynniki ryzyka ich wystąpienia u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą i w grupie kontrolnej u osób bez cukrzycy. Prospektywne, 10-letnie badanie, objęło reprezentatywną grupę 133 chorych (70 mężczyzn i 63 kobiety) na cukrzycę typu 2, świeżo rozpoznaną w latach 1979–1981, oraz 144 osoby (62 mężczyźni i 82 kobiety) z grupy kontrolnej bez cukrzycy, wyłonione z populacji ogólnej. Częstość retinopatii oraz stopień jej zaawansowania oceniano na podstawie 45° zdjęć dna oka wykonywanych na początku badania oraz po 5 i 10 latach. Po 10 latach obserwacji u chorych na cukrzycę stwierdzono gorszą ostrość wzroku niż u osób z grupy kontrolnej. Upośledzenie ostrości widzenia wykazywało odwrotną korelację z wartościami HbA_{1c} oznaczonymi po 5 latach. Częstość retinopatii u chorych na cukrzycę typu 2 wzrastała gwałtownie po 5 latach, a po 10 latach obserwacji już u 55% stwierdzano cechy retinopatii. Natomiast u osób z grupy kontrolnej częstość retinopatii była niewielka, lecz wykrywalna. Zła kontrola glikemii była u chorych na cu-

krzycę najistotniejszym czynnikiem pozwalającym przewidywać rozwój retinopatii. Wartości ciśnienia tętniczego były wyższe, a mikroalbuminuria częstsza u osób z grupy kontrolnej, u których stwierdzano retinopatię. U chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 ostrość widzenia ulegała pogorszeniu, a częstość retinopatii rosła wraz z czasem trwania choroby oraz złą kontrolą glikemii. Wyższe ciśnienie tętnicze oraz mikroalbuminuria pozwalały przewidywać rozwój retinopatii u osób z grupy kontrolnej.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, retinopatia, ostrość widzenia, kontrola glikemii, mikroalbuminuria

ABSTRACT

The evolution of visual acuity and retinopathy and their risk factors in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and in control subjects. A 10-year prospective study consisting of a representative group of 133 (70 men, 63 women) newly diagnosed type 2 diabetic patients diagnosed at health centers between 1979 and 1981 and 144 (62 men, 82 women) non-diabetic control subjects recruited from the population register. The frequency of retinopathy was determined by grading of 45° fundus photographs at baseline and after 5 and 10 years. By the 10-year follow-up the diabetic patients had lower visual acuity than the control subjects. The im-

Copyright © 2001 by Elsevier Science

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, nr 3, 117–128

Tłumaczenie: lek. med. Jacek Klauedel

Wydanie polskie: Via Medica

pairment of the visual acuity correlated inversely to HbA_{1c} value of the 5-year examination. The frequency of retinopathy in type 2 diabetic patients increased sharply after 5 years and at 10-year 55% of diabetic patients had signs of retinopathy. The frequency of retinopathy in the control subjects was low, but detectable. In the diabetic patients poor glycaemic control was the most important predictive factor for the development of retinopathy. In the control subjects blood pressure levels were higher and microalbuminuria more common in those with than in those without retinopathy. The visual acuity deteriorated and the frequency of retinopathy increased in newly diagnosed type 2 diabetic patients with duration of disease and poor glycaemic control. Interestingly, higher blood pressure levels and microalbuminuria predicted retinopathy in control subjects.

Key words: type 2 diabetes mellitus, retinopathy, visual acuity, glycaemic control, microalbuminuria

Wstęp

Retinopatia cukrzycowa jest najczęstszym powikłaniem z grupy mikroangiopatii związanym z cukrzycą [1]. Dane epidemiologiczne wskazują, że historia naturalna retinopatii w obu typach cukrzycy jest podobna [2–4]. Jednak obraz kliniczny retinopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2 różni się od obserwowanego w cukrzycy typu 1 pod względem czasu wystąpienia oraz przebiegu [3, 5]. Ocenia się, że pierwsze zmiany na dnie oka pojawiają się około 4–7 lat przed rozpoznaniem retinopatii [6]. Badania przekrojowe wykazały, iż częstość retinopatii wzrasta wraz z czasem trwania cukrzycy w obu typach choroby. U chorych na cukrzycę typu 1 zaburzenia widzenia mogą nie występować nawet w obecności zaawansowanych zmian proliferacyjnych siatkówki, ujawniając się dopiero w wyniku wylewów do ciała szklanego lub odwarstwienia siatkówki. U chorych na cukrzycę typu 2 przyczyną pogorszenia wzroku bywają najczęściej inne czynniki niż retinopatia cukrzycowa [7]. W ostatnich latach systematyczne badania przesiewowe w kierunku retinopatii cukrzycowej oraz stosowania fotokoagulacji przyczyniły się do zmniejszenia liczby przypadków ślepoty spowodowanej retinopatią [8, 9]. Głównym czynnikiem w patogenezie retinopatii [10] oraz jej rozwoju w cukrzycy typu 1 [11, 12] i typu 2 [13, 14] jest hiperglikemia. Jak dotąd w populacji chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 przeprowadzono niewiele długoterminowych badań prospektywnych i najprawdopodobniej żadne z nich nie obej-

mowało grupy kontrolnej złożonej z osób bez cukrzycy. W badaniu autorów 10-letniej obserwacji poddano reprezentatywną grupę chorych w średnim wieku ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2. Ocenie podlegał przebieg pogarszania się ostrości widzenia oraz retinopatii cukrzycowej oraz czynniki pozwalające przewidywać jej rozwój. Równoległa obserwacja osób bez cukrzycy stanowiących grupę kontrolną umożliwiła ocenę zaburzeń widzenia związanych z samym tylko procesem starzenia.

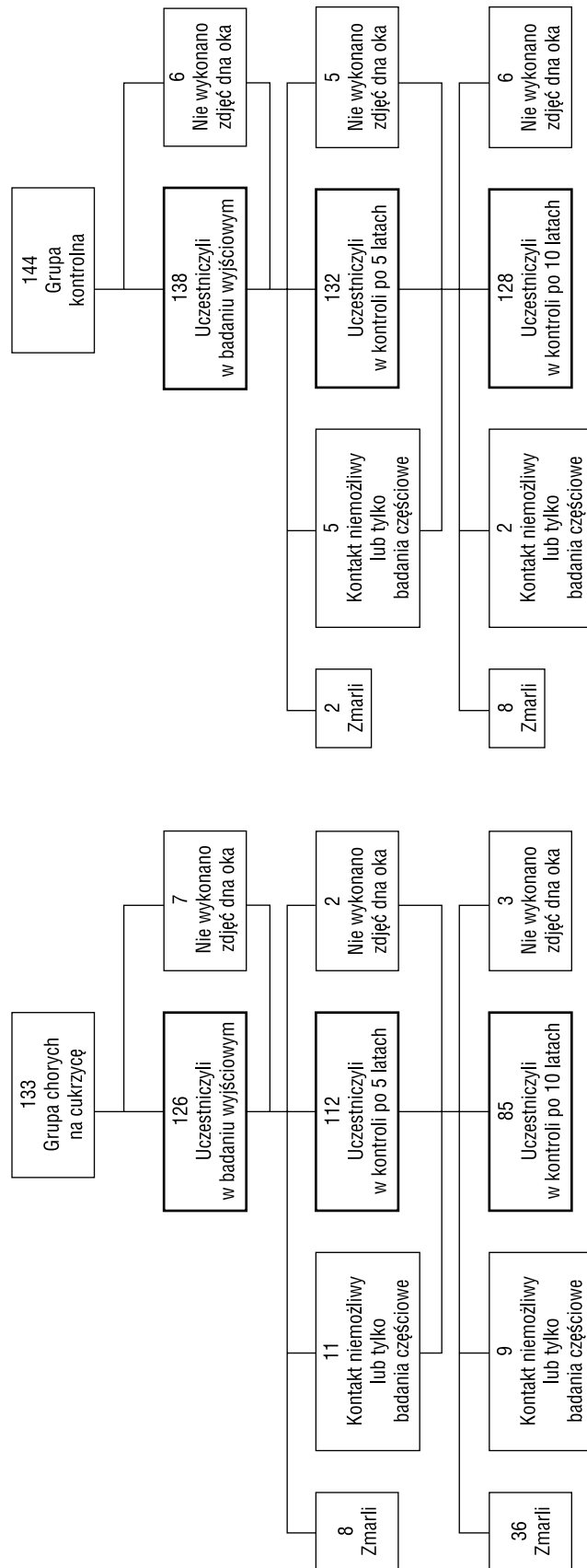
Materiał i metody

Badana populacja

Skład i reprezentatywność badanej populacji wyjściowo, po 5 i po 10 latach szczegółowo opisano już wcześniej [15–17]. Ujmując skrótowo, wyjściowo badana populacja obejmowała 133 pacjentów (70 mężczyzn i 63 kobiety) ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, w wieku 45–64 lat, oraz 144 osoby z grupy kontrolnej (62 mężczyzn i 82 kobiety), dobrane losowo z tej samej grupy wiekowej w populacji ogólnej. Rekrutacja osób do obu grup odbywała się od maja 1979 roku do grudnia 1981 roku w regionie Kuopio we wschodniej Finlandii, zamieszkałego przez 180 000 osób. Badanie uzyskało akceptację Komisji Etycznej Uniwersytetu w Kuopio oraz Szpitala Uniwersyteckiego w Kuopio. Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na udział w badaniu.

Diagnozę cukrzycy postawiono w większości przypadków w warunkach klinicznych [15] i potwierdzono za pomocą doustnego testu obciążenia glukozą zgodnie z kryteriami zalecanymi przez Komitet Ekspertów ds. Cukrzycy WHO (*World Health Organization*) [18]. U żadnego z chorych na cukrzycę w chwili rozpoznania nie stwierdzano ketozy, nikt nie wymagał również leczenia insuliną podczas co najmniej 3-miesięcznej obserwacji. Chorych, u których w przeszłości stężenie glukozy na czczo przekraczało 7 mmol/l przez więcej niż 6 miesięcy, wyłączono z badania.

Po przeprowadzonym badaniu wstępnym chorych kierowano do lekarzy pierwszego kontaktu, z wyjątkiem pacjentów wymagających opieki okulistycznej, na przykład z powodu fotokoagulacji siatkówki. Podobnie postępowano podczas całego okresu obserwacji. Zarówno u chorych na cukrzycę, jak i u osób z grupy kontrolnej po 5 i 10 latach od pierwszego badania, czyli w latach 1985–1986 i 1991–1992, wykonywano badania kontrolne. Rycina 1 przedstawia liczbę chorych na cukrzycę typu 2 oraz osób z grupy kontrolnej uczestniczących w wizycie kontrolnej po 10 latach oraz powody przedwczesnego zakończenia obserwacji. W kontroli przeprowa-



Rycina 1. Liczba chorych na cukrzycę typu 2 i osób z grupy kontrolnej biorących udział w badaniu oraz powody przedwczesnego zakończenia obserwacji (przed upływem 10 lat)

dzonej po 5 latach wzięło udział 84,2% chorych na cukrzycę oraz 91,7% osób z grupy kontrolnej. Okazało się, że chorzy na cukrzycę, którzy przegrali badanie, byli bardziej otyli niż pacjenci kontynuujący badanie ($32,6 \pm 5,7$ vs. $30,0 \pm 5,0$ kg/m²), nie stwierdzono jednak żadnych istotnych różnic dotyczących wieku, stężenia glukozy na czczo czy stężenia insuliny. W grupie kontrolnej w zakresie wymienionych wyżej parametrów nie stwierdzono istotnych różnic między osobami kontynuującymi badanie a kończącymi je przedwcześnie. W ciągu 10-letniej obserwacji zmarło 36 chorych na cukrzycę (27,1%) oraz 8 (5,6%) osób z grupy kontrolnej [19], zatem ostatecznej ocenie podlegało 63,9% chorych na cukrzycę oraz 88,9% osób z grupy kontrolnej. Chorzy na cukrzycę oraz osoby z grupy kontrolnej nieuczestniczący w badaniu kontrolnym po 10 latach, wyjściowo byli starsi (grupa chorych na cukrzycę: $58,3 \pm 0,9$ vs. $54,6 \pm 1,1$ rok; grupa kontrolna: $56,0 \pm 5,0$ vs. $53,3 \pm 5,4$ lat, $p < 0,05$ dla obu grup). Między grupą osób uczestniczących do końca w badaniu i grupą, której udział w badaniu przerywano, nie stwierdzono jednak żadnych istotnych statystycznie różnic w zakresie wyjściowych wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*), stężenia glukozy na czczo lub stężenia insuliny.

Metody

W czasie każdej z wizyt chorych poddawano badaniu, zbierano dokładny wywiad dotyczący przebytych chorób oraz stosowanych leków. Wywiad okulistycki obejmował pytania na temat stanów zapalnych lub zakażeń oka, mogących pogarszać ostrość widzenia.

Badania laboratoryjne. Oznaczenia stężenia glukozy w pełnej krwi żyłnej wyjściowo wykonywano za pomocą metody z użyciem oksydazy glukozy (Glox: Kabi, Stockholm, Sweden), po 5 latach stosowano metodę z zastosowaniem dehydrogenazy glukozy (Merck, Darmstadt, Germany), a w czasie kontroli po 10 latach oznaczano stężenie glukozy metodą z użyciem oksydazy glukozy (Daiichi, Kyoto, Japan). Wartości stwierdzane we krwi przeliczano na odpowiadające im wartości w osoczu, mnożąc przez 1,12 [18]. Stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) mierzono podczas badania po 5 i 10 latach, stosując kationową chromatografię cieczową (zakres normy 4,0–6,0%). Metody zastosowane przy pomiarach stężenia insuliny w surowicy, stężenia lipidów w surowicy i lipoproteinach oraz wydzielania albumin z moczem opisano wcześniej [19–21].

Badanie okulistyczne. Do oceny ostrości wzroku z odległości 5 m użyto tablicy (*Bausch and Lomb*,

Rochester, New York). Najlepszą skorygowaną ostrość widzenia każdego oka zmierzono po retinoskopii oraz refrakcji subiektywnej i odnotowano jako odpowiadająca ostatniemu rzędowi, w którym chory prawidłowo widział wszystkie symbole.

Stopień zaawansowania retinopatii oceniano na podstawie 45° fotografii dna oka, wykonanych po rozszerzeniu źrenicy. Do zdjęć dna oka wyjściowo używano aparatu Nikon 45 Retinapan (Tokyo, Japan), a podczas badania po 5 i 10 latach aparatu Canon 60ZA (Tokyo, Japan). Wykonywano zarówno zwykłe, kolorowe zdjęcia (wyjściowo i po 5 latach), jak i fotografie przy użyciu filtra emitującego pasmo czerwone (po 10 latach) dla każdego oka, w tym przynajmniej jedną parę zdjęć stereoskopowych. Centralny obszar pola fotografowano przy ustawieniu punktu centralnego na dołku środkowym siatkówki. Zgodnie z systemem oceny stopnia zaawansowania retinopatii (przyjętym przez autorów) odnotowywano obecność więcej niż jednej czerwonej plamki (mikrotętniak lub wylew krwawy), wysięków lipidowych, ognisk waty, zmian żylnych i proliferacji naczyń. Osobę z tego rodzaju nieprawidłowościami klasyfikowano jako chorego z retinopatią cukrzycową. Retinopatię określano jako łagodną, jeżeli stwierdzano jedynie kilka mikrotętniaków i punktowatych wylewów krwawych w tylnym biegunie dna oka. Jeżeli występowały liczne mikrotętniaki, punktowate lub większe wylewy krwawe, wysięki lipidowe i wysięki miękkie, retinopatię klasyfikowano jako ciężką. W przypadku stwierdzenia miękkich wysięków (mikrozawały), nieregularnych lub o paciorkowatym przebiegu naczyń żylnych, bądź też nieprawidłowości mikrokrążenia wewnątrzsiatkówkowego (IRMA, *intraretinal microvascular abnormalities*) rozpoznawano retinopatię preproliferacyjną.

Ocenę stopnia zaawansowania retinopatii na podstawie fotografii dna oka przeprowadzał lekarz nieznający stanu metabolicznego badanej osoby. Ocenę powtarzał pierwszy autor co najmniej 2-krotnie. Jeżeli oceny były rozbieżne, inny okulista przeprowadzał kontrolę po raz trzeci. Ostatecznego zapisu każdego parametru dokonywano po uzyskaniu dwóch identycznych opisów. Na początku badania i po 5 latach kolorowe fotografie dna oka oceniano w formie stereoskopowej pary zdjęć, stosując powiększenie (22-krotne), za pomocą dwóch połączonych przegładek mikrofilmów. Podczas kontroli po 10 latach fotografie oceniano w postaci odbitek pozytywnych o wymiarach 17 × 12 cm, wykonanych przy świetle pozbawionym pasma czerwonego, oglądanych stereoskopowo.

Analiza statystyczna. Wszystkie dane analizowano za pomocą programu SPSS/PC+ (SPSS, Chica-

go, IL). Wyniki przedstawiono jako średnie \pm odchylenie standardowe (SD). Różnice między dwiema grupami dotyczące zmiennych ciągłych analizowano, używając testu *t*-Studenta dla próbek niesparowanych lub w pewnych przypadkach testu U Manna-Whitneya. Zmienne związane z czasem w obrębie danej grupy oceniano, stosując sparowany test *t*-Studenta lub test Wilcozona dla próbek sparowanych. Aby ocenić różnice między grupami w zakresie danych dotyczących częstości określonego parametru, używano testu χ^2 lub testu Fishera. Obliczano również współczynniki korelacji Spearmana. Przeprowadzono logistyczną analizę regresji, aby wyjaśnić zmienność czynników pozwalających przewidywać

rozwój retinopatii. Wartości $p < 0,05$ uznawano za znamienne statystycznie, jednak przedstawiono również wartości $p < 0,10$. Ze względów technicznych nie udało się uzyskać pełnych danych u wszystkich chorych, dlatego liczba chorych poddawanych ocenie zmieniała się podczas poszczególnych kontroli.

Wyniki

Charakterystyka kliniczna

Charakterystykę kliniczną badanych grup przeprowadzoną na początku obserwacji oraz podczas badań kontrolnych przedstawiono w tabeli 1. Chory na cukrzycę typu 2 w momencie rozpoczęcia

Tabela 1. Charakterystyka chorych na cukrzycę typu 2 oraz osób z grupy kontrolnej, w badaniu wyjściowym, po 5 i po 10 latach

	Chorzy na cukrzycę	Grupa kontrolna	p
Badanie wyjściowe			
n	133	144	
Płeć męska	70 (52,6)	62 (43,1)	0,112
Wiek (lata)	55,7 \pm 9,7	54,3 \pm 5,6	0,134
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	30,4 \pm 5,2	27,0 \pm 4,3	< 0,001
Stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	12,0 \pm 4,0	5,6 \pm 0,8	< 0,001
Stężenie glukozy po 1 h [mmol/l]	20,1 \pm 5,3	7,6 \pm 2,5	< 0,001
Stężenie glukozy po 2 h [mmol/l]	19,6 \pm 6,3	6,6 \pm 2,0	< 0,001
Stężenie insuliny na czczo [mU/l]	24,8 \pm 16,1	15,4 \pm 8,7	< 0,001
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	150 \pm 18	147 \pm 19	0,165
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	93 \pm 10	91 \pm 9	0,067
Nadciśnienie tętnicze leczone lekami (%)	51,9	20,8	< 0,001
Częstość zmian niedokrwiennych w EKG	24 (18,0)	9 (6,3)	0,002
Palenie tytoniu (> 1 rok)	62 (46,6)	36 (25,0)	< 0,001
Zawał serca w wywiadzie	24 (18,0)	9 (6,3)	0,002
Mikroalbuminuria (> 30 mg/24 h; %)	20,7	1,5	< 0,001
Badanie po 5 latach			
n	109 ^a	129	
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	28,7 \pm 4,5	27,1 \pm 4,2	0,006
Stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	11,5 \pm 3,7	5,8 \pm 1,3	< 0,001
Stężenie HbA _{1c} (%)	9,1 \pm 2,5	5,8 \pm 1,5	< 0,001
Stężenie insuliny na czczo [mU/l]	21,6 \pm 21,8	18,2 \pm 20,6	< 0,001
Stężenie peptydu C na czczo [nmol/l]	0,9 \pm 0,5	0,8 \pm 0,4	0,006
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	144 \pm 21	139 \pm 20	0,054
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	85 \pm 10	84 \pm 10	0,628
Mikroalbuminuria (> 30 mg/24 h; %)	20,4	6,9	0,002
Badanie po 10 latach			
n	85	128	
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	28,9 \pm 4,6	28,3 \pm 4,8	0,008
Stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	12,1 \pm 3,4	6,0 \pm 1,3	< 0,001
Stężenie HbA _{1c} (%)	9,0 \pm 2,0	5,5 \pm 1,4	< 0,001
Stężenie insuliny na czczo [mU/l]	15,1 \pm 7,2	11,9 \pm 6,9	0,003
Stężenie peptydu C na czczo [nmol/l]	0,63 \pm 0,31	0,6 \pm 0,4	0,851
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	153 \pm 24	149 \pm 19	0,282
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	84 \pm 12	86 \pm 11	0,262
Mikroalbuminuria (> 20 μ g/min; %)	43,2	12,7	< 0,001

^a Trzech chorych na cukrzycę oraz trzy osoby z grupy kontrolnej nie uczestniczyli w badaniach laboratoryjnych. Dane przedstawiono w wartościach liczbowych (%) lub jako średnie \pm SD

badania byli średnio o 2–3 lata starsi od osób z grupy kontrolnej, jednak podczas kontroli po 10 latach nie stwierdzono różnic w tym zakresie między grupami (dane nieopublikowane). Wyjściowo chorzy na cukrzycę byli bardziej otyli, częściej niż u osób z grupy kontrolnej występowało u nich nadciśnienie tętnicze i mikroalbuminuria. Podczas kontroli po 10 latach u 12 chorych na cukrzycę oraz u 17 osób z grupy kontrolnej niemożliwe było wykonanie zdjęć dna oka z powodu zmętnienia ośrodków refrakcji, zwłaszcza rogówki, soczewek czy też w obrębie przedniego obszaru ciała szklistego, jak również ze względu na niedostateczne rozszerzenie źrenic, co utrudniało rzetelną ocenę zmian w siatkówce.

Wyjściowo wszystkich chorych na cukrzycę leczono jedynie dietą, po 5 latach badania ze 109 kontynuowało tę terapię 49 osób (35%), 55 (58%) otrzymywało doustne leki przeciwcukrzycowe, a 5 (7%) wymagało podawania insuliny. Odsetek chorych leczonych wyłącznie dietą podczas kontroli po 10 latach wynosił 18,8%, a chorych leczonych samą insuliną lub insuliną w skojarzeniu z lekami doustnymi — 28,2%. W trakcie 10-letniej obserwacji u 30 ze 128 osób (23,4%) z grupy kontrolnej rozwinęła się upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca, w tym przypadku było to stwierdzenie nieznacznie podwyższonych wartości glikemii po 2 godzinach w czasie testu doustnego obciążenia glukozą. U 3 ze 128 (2,3%) osób z grupy kontrolnej rozpoznano cukrzycę wymagającą terapii lekami doustnymi.

Badanie okulistyczne

Tabela 2 przedstawia wyniki pomiaru ostrości widzenia u chorych na cukrzycę typu 2 oraz u osób z grupy kontrolnej podczas kontroli po 10 latach obserwacji. Wyjściowo nie stwierdzano istotnych różnic w średniej wartości najlepszej skorygowanej

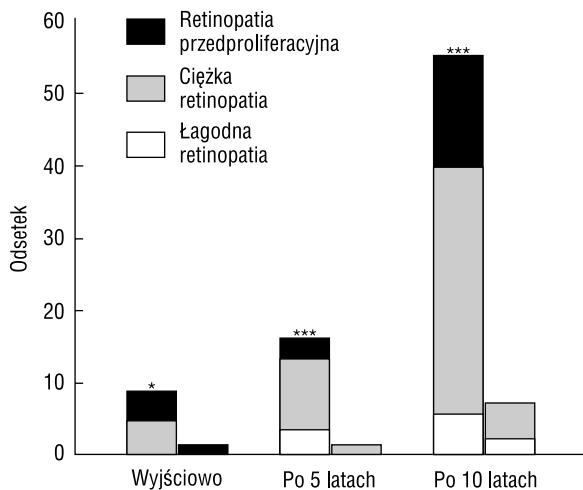
ostrości wzroku między chorymi na cukrzycę a osobami z grupy kontrolnej. Jednakże podczas kolejnego badania po 5 latach ostrość widzenia prawego oka była u nich gorsza niż w grupie kontrolnej. Po 10 latach obserwacji stwierdzono jeszcze wyraźniejsze pogorszenie ostrości widzenia obu oczu w porównaniu z grupą kontrolną. U chorych na cukrzycę stwierdzono odwrotną korelację upośledzenia ostrości widzenia z wartościami HbA_{1c} zmierzonymi podczas badania po 5 latach ($r = -0,1032$, $p = 0,350$ dla oka prawego, $r = -0,2396$, $p = 0,028$ dla oka lewego).

Całkowita częstość retinopatii w grupie chorych na cukrzycę (ryc. 2) wzrosła, zwłaszcza po 5 latach trwania choroby [częstość 8,7% (11 chorych ze 126), 16,2% (18 chorych ze 112) po 5 latach i 55,3% (47 chorych z 85) po 10 latach]. Podczas każdego z badań częstość łagodnej retinopatii nie przekraczała 6%, ciężką retinopatię stwierdzono u 9,9% (11 pacjentów ze 112) chorych na cukrzycę po 5 latach oraz u 34,1% (29 osób z 85) po 10 latach obserwacji. Częstość retinopatii u chorych na cukrzycę, u których przeprowadzono wszystkie trzy badania kontrolne, wynosiła wyjściowo 8,9%, 17,7% po 5 latach i 55,7% po 10 latach badania. Przedproliferacyjną postać retinopatii stwierdzono wyjściowo u 4,8% (6 osób ze 126) u chorych na cukrzycę, u 2,7% (3 ze 112) po 5 latach oraz u 15,3% (13 z 85) po 10 latach. Podczas żadnego badania kontrolnego nie stwierdzono zmian proliferacyjnych siatkówki. Zgodnie z oczekiwaniami, częstość retinopatii u osób z grupy kontrolnej była niska, ale znamienna [1,4% (2 osoby ze 138), 0,8% (1 osoba ze 132) po 5 latach i 7,0% (9 osób ze 128) po 10 latach]. U osób podlegających wszystkim trzem badaniom kontrolnym wynosiła wyjściowo 0%, 0,9% po 5 latach i 7,3% po 10 latach obserwacji. U 1 osoby z retinopatią z grupy kontrolnej

Tabela 2. Średnia ostrość wzroku u chorych na cukrzycę typu 2 i u osób z grupy kontrolnej oraz odsetek osób z ostrością wzroku gorszą niż 20/25 podczas kontroli po 10 latach

	Chorzy na cukrzycę	< 20/25 (%)	Grupa kontrolna	< 20/25 (%)	p ^a
Badanie wyjściowe					
Prawe oko (logMar)	20/22 (+0,04)	11,4	20/21 (+0,02)	6,3	0,327
Lewe oko (logMar)	20/22 (+0,04)	12,1	20/21 (+0,02)	8,4	0,224
Badanie po 5 latach					
Prawe oko (logMar)	20/23 (+0,06)	13,8	20/22 (+0,04)	7,0	0,043
Lewe oko (logMar)	20/23 (+0,06)	13,5	20/22 (+0,05)	8,5	0,223
Badanie po 10 latach					
Prawe oko (logMar)	20/25 (+0,09)	29,5	20/23 (+0,06)	15,7	0,002
Lewe oko (logMar)	20/25 (+0,09)	28,4	20/23 (+0,06)	16,5	0,007

^a test t-Studenta



Rycina 2. Częstość retinopatii u chorych na cukrzycę typu 2 (słupki po lewej) oraz w grupie kontrolnej (słupki po prawej); * $p = 0,008$, *** $p < 0,001$; chorzy na cukrzycę typu 2 w porównaniu z grupą kontrolną, test χ^2

rozwinęła się cukrzyca typu 2 wymagająca przyjmowania doustnych leków przeciwcukrzycowych. Czterdzieści ze 133 (30,1%) chorych na cukrzycę z retinopatią przedproliferacyjną oraz jedną osobę z grupy kontrolnej (z wyjściowo stwierdzaną retinopatią

przedproliferacyjną oraz rozpoznaną z czasem cukrzycę typu 2) leczono fotokoagulacją siatkówki w trakcie 10 lat obserwacji.

W tabeli 3 podsumowano główne czynniki pozwalające przewidywać rozwój retinopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2. Podczas pierwszych 5 lat obserwacji u 7 z 80 (8,8%) chorych na cukrzycę, bez retinopatii w pierwszym badaniu, rozwinęły się zmiany o charakterze retinopatii. U 33 (45,2%) chorych, u których podczas kontroli po 5 latach badania nie stwierdzano retinopatii, rozwinęła się ona w ciągu następnych 5 lat obserwacji. Częstość wszystkich postaci retinopatii po 10 latach wynosiła zatem 50,0% (40 z 80 chorych na cukrzycę). Rozwijała się ona częściej u kobiet niż u mężczyzn, nie obserwowano natomiast związku z wiekiem czy wartościami BMI. Wartości ciśnienia tętniczego mierzonego po odpoczynku były prawie takie same zarówno u chorych na cukrzycę z retinopatią, jak i bez niej.

Zmienne oznaczone podczas kontroli po 5 latach (stężenie glukozy w osoczu na czczo, po 1 i po 2 godzinach oraz HbA_{1c}) były czynnikami pozwalającymi przewidywać rozwój retinopatii ($p < 0,001$). Podobnie średnie stężenie glukozy w osoczu na czczo podczas całego 10-letniego okresu obserwacji wią-

Tabela 3. Czynniki ryzyka stwierdzone na początku oraz po 5 latach, pozwalające przewidywać wystąpienie retinopatii cukrzycowej po 10 latach u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2

	Bez retinopatii cukrzycowej (n = 40)	Z retinopatią cukrzycową (n = 40)	p
Badanie wyjściowe			
Płeć męska	23 (56,1)	15 (37,5)	0,039 ^a
Wiek (lata)	56,0 ± 6,1	52,8 ± 14,5	0,199
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	30,0 ± 4,3	30,5 ± 5,8	0,689
Stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	10,6 ± 3,6	12,3 ± 3,2	0,093
Stężenie glukozy po 1 h [mmol/l]	18,0 ± 4,6	20,0 ± 4,6	0,123
Stężenie glukozy po 2 h [mmol/l]	17,3 ± 5,8	19,8 ± 4,7	0,108
Stężenie insuliny na czczo [mU/l]	22,7 ± 13,4	21,2 ± 14,0	0,614
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	151 ± 19	149 ± 18	0,622
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	93 ± 11	92 ± 9	0,563
Częstość zmian niedokrwiennych w EKG	12 (54,5)	10 (45,5)	0,570
Palenie tytoniu (> 1 roku)	19 (59,4)	13 (40,6)	0,146
Mikroalbuminuria (> 30 mg/24 h; %)	23,2	13,3	0,512
Badanie po 5 latach			
Stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	9,4 ± 3,1	12,2 ± 2,9	< 0,001
Stężenie glukozy po 1 h [mmol/l]	16,0 ± 4,5	20,2 ± 3,0	< 0,001
Stężenie glukozy po 2 h [mmol/l]	15,2 ± 5,3	20,6 ± 3,9	< 0,001
Stężenie HbA _{1c} (%)	7,6 ± 1,8	10,0 ± 2,1	< 0,001
Stężenie insuliny na czczo [mU/l]	23,9 ± 33,5	19,8 ± 11,2	0,512
Stężenie peptydu C na czczo [nmol/l]	0,88 ± 0,36	0,79 ± 0,32	0,279
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	148 ± 19	141 ± 18	0,131
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	86 ± 12	84 ± 8	0,373
Mikroalbuminuria (> 30 mg/24 h; %)	19,4	16,7	0,290

Dane przedstawiono w postaci wartości liczbowych (%) lub jako \pm SD; ^a mężczyźni w porównaniu z kobietami

zało się wyraźnie z częstszą retinopatią ($p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnych różnic między chorymi na cukrzycę z retinopatią cukrzycową i bez niej w zakresie stężenia cholesterolu w surowicy (całkowity, LDL, VLDL i HDL), triglicerydów (całkowite, LDL, VLDL i HDL) (dane nieopublikowane) oraz wydzielenia albumin w moczu (tab. 3).

Związek między tercylami HbA_{1c} (mierzone po 5 latach; granice tercyla 8,1% i 9,7%) oraz rozwojem retinopatii cukrzycowej miał charakter liniowy. Wśród chorych na cukrzycę, u których wartość HbA_{1c} mieściła się w zakresie najniższego tercyla, retinopatia rozwinęła się u 18,4%, w porównaniu z 34,2% chorych z wartościami HbA_{1c} drugiego tercyla oraz 47,4% z wartościami HbA_{1c} z najwyższego tercyla.

Tabela 4 przedstawia czynniki ryzyka pozwalające przewidywać rozwój zmian typowych dla retinopatii u osób z grupy kontrolnej podczas 10-letniej obserwacji. Wśród parametrów wyjściowych średnia glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą wiązała się wyraźnie z rozwojem retinopatii ($p = 0,045$). Odpowiadający zakres oraz wartości mediany u osób z grupy kontrolnej, u których rozwinęła się retinopatia, wynosiły odpowiednio 3,2–10,7 oraz 6,6 mmol/l. Po 5 latach obserwacji osoby z grupy kontrolnej, u których po 10 latach rozwinęła się retinopatia, miały wyraźnie większe stężenie glukozy w osoczu godzinę po obciążeniu glukozą ($p = 0,001$); ponadto skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie tętnicze było

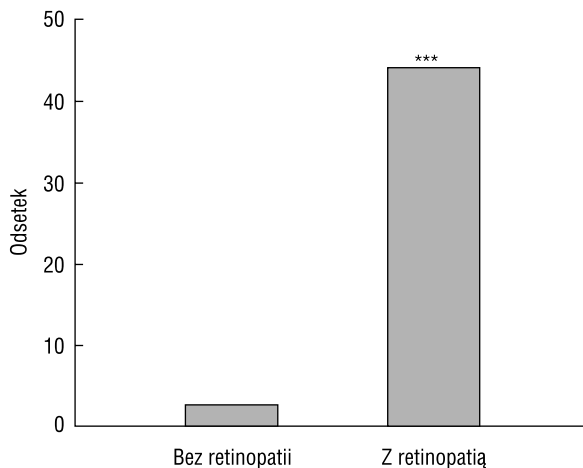
wyższe u osób z retinopatią niż u chorych bez retinopatii (odpowiednio $p = 0,006$ i $0,003$). Stężenie HbA_{1c} podczas badania po 10 latach było wyższe u osób z grupy kontrolnej z retinopatią niż u osób bez retinopatii ($6,8 \pm 2,2\%$ vs. $5,4 \pm 1,3\%$, $p = 0,005$). Co ciekawe, u osób z grupy kontrolnej mikroalbuminuria wykazywała silny związek z występowaniem retinopatii (test χ^2 Pearsona: $p < 0,001$, test U Manna-Whitneya: $p = 0,034$). U 44% (4 osoby z 9) pacjentów z grupy kontrolnej z retinopatią i tylko u 2,9% (32 osoby ze 112) osób bez retinopatii podczas badania po 10 latach, stwierdzano mikroalbuminurię w trakcie badania po 5 latach (ryc. 3). W analizie logistycznej regresji, po uwzględnieniu wieku i płci, iloraz szans (OR, *odds ratio*) rozwoju retinopatii u osób z grupy kontrolnej, u których stwierdzono w badaniu po 5 latach mikroalbuminurię, był 39,6-krotnie (95% CI 5,6–280,3) większy niż u osób bez mikroalbuminurii ($p < 0,001$). Gdy do analizy włączono wartości HbA_{1c} oraz wartości skurczowego ciśnienia tętniczego podczas badania po 5 latach, OR wynosił odpowiednio: dla mikroalbuminurii — 26,8 (95% CI 1,8–395,1; $p = 0,017$), dla ciśnienia skurczowego — 1,1 (95% CI 1,0–1,1; $p = 0,038$), a dla HbA_{1c} — 1,4 (95% CI 0,7–2,8; $p = 0,275$).

Ponadto przeprowadzono analizę logistyczną regresji (obejmującą wspomniane powyżej niezależne zmienne) dla połączonych grup chorych na cukrzycę oraz grupy kontrolnej. Po uwzględnieniu wieku

Tabela 4. Czynniki ryzyka stwierdzane na początku badania i po 5 latach, pozwalające przewidywać wystąpienie retinopatii po 10 latach obserwacji u osób z grupy kontrolnej

	Bez retinopatii (n = 112) ^a	Z retinopatią (n = 9)	p
Badanie wyjściowe			
Płeć męska	50 (44,6)	4 (44,4)	0,839 ^b
Wiek (lata)	53,2 ± 5,3	55,0 ± 5,5	0,368
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	26,8 ± 4,2	29,2 ± 6,0	0,309
Stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	4,9 ± 0,7	5,0 ± 0,5	0,839
Stężenie glukozy po 2 h [mmol/l]	5,7 ± 1,7	7,0 ± 2,3	0,045
Stężenie insuliny na czczo [mU/l]	15,5 ± 9,4	16,4 ± 8,0	0,794
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	145 ± 17	156 ± 20	0,082
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	89 ± 9	95 ± 8	0,123
Mikroalbuminuria (%;> 30 mg/24 h)	1,9	0	1,000
Badanie po 5 latach			
Stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	5,6 ± 1,0	7,0 ± 3,0	0,222
Stężenie glukozy po 1 h [mmol/l]	8,9 ± 2,8	12,3 ± 3,7	0,001
Stężenie glukozy po 2 h [mmol/l]	7,2 ± 2,3	10,5 ± 6,3	0,163
Stężenie HbA _{1c} (%)	5,7 ± 1,2	6,6 ± 2,0	0,067
Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	137 ± 19	157 ± 24	0,006
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	83 ± 10	93 ± 11	0,003
Mikroalbuminuria (%;> 30 mg/24 h)	2,9	44,4	< 0,001

Dane przedstawiono w postaci wartości liczbowych (%) lub jako średnie ± SD; ^a uczestniczył w badaniach laboratoryjnych wyjściowo i po 5 latach; ^b mężczyzn w porównaniu z kobietami



Rycina 3. Częstość mikroalbuminurii (%; > 30 mg/24 h) podczas kontroli po 5 latach w odniesieniu do retinopatii stwierdzonej u osób z grupy kontrolnej w badaniu po 10 latach; *** $p < 0,001$; test χ^2

i płci okazało się, że obecność cukrzycy jest ważnym czynnikiem determinującym występowanie retinopatii (OR 15,7, CI: 6,7–37,0; $p < 0,001$). Istotnym czynnikiem pozwalającym przewidywać rozwój retinopatii była mikroalbuminuria stwierdzana po 5 latach obserwacji (OR 3,0, CI: 0,9–9,7; $p = 0,07$), natomiast znaczenie skurczowego ciśnienia tętniczego zredukowano do nieistotnego poziomu.

Dyskusja

Wyniki omówionego powyżej długoterminowego badania z grupą kontrolną, obejmującego reprezentatywnych chorych na cukrzycę typu 2, wskazują, iż częstość retinopatii cukrzycowej wzrasta gwałtownie po 5 latach choroby. Ponadto ostrość wzroku u chorych na cukrzycę pogarszała się z wiekiem w znacznie większym stopniu niż u osób z grupy kontrolnej bez cukrzycy. Zła kontrola glikemii jest najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidywać w ich przypadku rozwój retinopatii cukrzycowej. Podwyższone ciśnienie tętnicze oraz mikroalbuminuria okazały się czynnikami pozwalającymi przewidywać rozwój retinopatii u osób z grupy kontrolnej.

Zasadniczą kwestią w interpretacji uzyskanych wyników pozostaje dobór badanej populacji. Wszyscy chorzy na cukrzycę wyjściowo spełniali kryteria rozpoznania cukrzycy według WHO [18]. Wyjściowo i podczas kontroli po 5 latach większość leczono dietą i/lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Chorzy pochodzili z określonego obszaru kraju i stanowili reprezentatywną grupę ze świeżo rozpoznaną cukrzycą. Ponadto, w celu uzyskania wartości referencyjnych, podobnej obserwacji poddano populację

osób bez cukrzycy, wśród których powtarzano doustny test obciążenia glukozą, co podnosi wartość uzyskanych wyników.

Retinopatię rozpoznawano na podstawie klasyfikacji kolorowej 45° fotografii dna oka, wykonanej przy rozszerzonych farmakologicznie źrenicach, z polem centralnym ustawionym na dołku środkowym siatkówki. Zgodnie z założeniem był to obszar pozwalający odpowiednio ocenić stopień zaawansowania retinopatii. Przed rozpoczęciem badania przewidywano, że zmiany o charakterze retinopatii nie będą zbyt zaawansowane. Ponieważ retinopatia zajmuje zwykle na początku tylny biegun siatkówki [22], autorzy postanowili skupić się na obszarze tarczowo-plamkowym. Porównanie zmian w obrębie siatkówki oraz ocena stopnia zaawansowania retinopatii podczas badań kontrolnych były możliwe jedynie pod warunkiem zastosowania tej samej metody oraz oceny tego samego obszaru w trakcie każdej kontroli. Chociaż w wielu ostatnio przeprowadzonych badaniach dotyczących retinopatii cukrzycowej oceny stopnia zaawansowania zmian w obrębie siatkówki dokonywano na podstawie stereoskopowych zdjęć trzech lub więcej obszarów dna oka, Klein i wsp. [23] dowiedli, iż niestereoskopowe 45° fotografie dna oka wykonane przy rozszerzonych źrenicach stanowią dostatecznie wiarygodną reprezentację zmian o charakterze retinopatii. Niemniej jednak przynajmniej część rozbieżności dotyczących stwierdzonej w różnych badaniach częstości retinopatii cukrzycowej prawdopodobnie spowodowały różnice w ocenie związane z coraz większą czułością oceny zdjęć dna oka.

Ostrość wzroku oceniano jako najlepszą skorygowaną wartość po obiektywnej i subiektywnej refrakcji. Wiadomo, że ostrość wzroku pogarsza się z wiekiem, w związku ze zmianami zanikowymi w obrębie soczewki i plamki żółtej. W omawianym badaniu częstość zaćmy była większa u chorych na cukrzycę typu 2 niż w grupie kontrolnej, natomiast ostrość widzenia chorych z zaćmą była w obu grupach prawie taka sama. Powodem tego było występowanie zaćmy o charakterze stwardnienia jądrowego, która w mniejszym stopniu niż zaćma korowa i podtorebkowa pogarsza ostrość wzroku. Stwierdzana po 10 latach częstość związanego z wiekiem zwyrodnienia plamki żółtej była w obu grupach prawie taka sama i, w odróżnieniu od innych doniesień, nie powodowało ono pogorszenia ostrości widzenia ani u chorych na cukrzycę typu 2, ani też u osób z grupy kontrolnej. W badaniu *Framingham Eye Study* 95,4% osób w wieku poniżej 65 lat miało ostrość wzroku 20/30 lub lepszą [24]. Do czasu kontroli po

10 latach ostrość widzenia w grupie chorych na cukrzycę wyraźnie się pogorszyła. Jednak jedynie 1/3 chorych na cukrzycę uczestniczących w badaniu autorów miała ostrość wzroku gorszą niż 20/25 (logMar +0,09). O ile wiadomo, żadne z przeprowadzonych dotychczas badań nie oceniało związanego z wiekiem pogorszenia ostrości wzroku u chorych na cukrzycę oraz bez niej.

Podczas 10-letniej obserwacji częstość oraz stopień zaawansowania retinopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2 wyraźnie wzrosły. W badaniu *Wisconsin* częstość retinopatii u chorych na cukrzycę rozpoznaną w wieku powyżej 30 lat była większa niż w niniejszym badaniu; u 29% pacjentów z cukrzycą trwającą mniej niż 5 lat i u 78% z cukrzycą trwającą co najmniej 15 lat obserwowano zmiany o charakterze retinopatii cukrzycowej. Odsetek chorych z retinopatią proliferacyjną wynosił odpowiednio 2% i 16%. 10-letnia częstość retinopatii cukrzycowej wynosiła 79% w grupie chorych leczonych insuliną oraz 67% u pacjentów nieprzyjmujących insuliny, nieco więcej niż w omówionym powyżej badaniu; 10-letnia częstość retinopatii proliferacyjnej wynosiła odpowiednio 24% i 10% [2, 3]. W badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) zmiany o charakterze retinopatii stwierdzano u 24% chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 (u 3,4% — retinopatię proliferacyjną), jednak jedynie u 6% chorych zaobserwowano wyraźne zmiany retinopatyczne, co pokrywa się z wynikami omawianego badania [25]. U 3% Indian Pima, stanowiących stosunkowo jednorodną grupę chorych na cukrzycę typu 2, w chwili postawienia zasadniczej diagnozy występowała retinopatia cukrzycowa [26]. W innych badaniach przesiewowych częstość retinopatii u osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 mieściła się w zakresie 1,0–10,2% [27–30]. Rozbieżności dotyczące zachorowalności i częstości retinopatii prawdopodobnie zależą od różnic między badanymi populacjami, technik stosowanych do oceny stopnia zaawansowania retinopatii oraz okresu, w którym rozpoznano cukrzycę. Jednocześnie niewielką częstość retinopatii, a zwłaszcza brak przypadków retinopatii proliferacyjnej w omówionym badaniu może tłumaczyć fakt, że chorych na cukrzycę z istotną klinicznie retinopatią kierowano na laseroterapię, a także, gdy było to konieczne, podlegali oni stałej kontroli okulistycznej.

Wiadomo od dawna, że zła kontrola glikemii jest najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidywać rozwój oraz progresję retinopatii cukrzycowej [4, 27, 31–34], co potwierdziło również badanie auto-

rów. W badaniu UKPDS ustalono, że intensywne kontrole glikemii, prowadząca do 11-procentowej redukcji (różnica 0,9%) mediany wartości HbA_{1c} w ciągu 10 lat powodowała zmniejszenie ryzyka rozwoju retinopatii cukrzycowej o 21% [35]. Podobnie było w niniejszym badaniu; różnica 1,6% w wartości HbA_{1c} prowadziła do zmniejszenia częstości retinopatii cukrzycowej o 29% w okresie 10 lat.

Interesującym aspektem omówionego badania było włączenie grupy kontrolnej, złożonej z osób niechorujących na cukrzycę. Jak dotąd przeprowadzono jedynie kilka badań dotyczących retinopatii w populacji starszych osób bez cukrzycy; były to głównie badania przesiewowe. Dotychczas nie opublikowano badania, w którym prowadzono obserwację takich osób. U 9 ze 138 osób z grupy kontrolnej bez cukrzycy podczas 10-letniej obserwacji rozwinęły się zmiany o charakterze retinopatii (częstość 6,5%). W badaniu *Framingham Eye Study* retinopatię stwierdzono jedynie u 0,8% osób bez cukrzycy, częstość jej była większa u osób starszych [24]. W badaniu *Beaver Dam* retinopatia występowała stosunkowo często, rozpoznano ją u 7,8% osób starszych bez cukrzycy [36]. Zgodnie z doniesieniami Yu i wsp. [37] u osób w podeszłym wieku niechorujących na cukrzycę, uczestniczących w badaniu *Blue Mountain Eye Study*, stosunkowo często stwierdzano wylewy krwawe w obrębie siatkówki oraz mikrotętniaki. Częstość retinopatii wynosiła 9,8% i rosła wraz z wiekiem, podobnie jak w omawianym badaniu. W badaniu *Whitehall Survey* u żadnego z chorych nie stwierdzono retinopatii przed rozpoznaniem cukrzycy, mimo utrzymującej się upośledzonej tolerancji glukozy [31].

Czynniki pozwalające przewidywać rozwój retinopatii w ciągu 10-letniej obserwacji były u osób z grupy kontrolnej nieco inne niż w przypadku chorych na cukrzycę typu 2. Chociaż sporadyczna hiperglikemia mogła zostać czasem przeoczona, prawdopodobnie u niektórych osób z grupy kontrolnej retinopatia rozwinęła się, mimo że wartości glikemii były prawidłowe. Jednak osoby z grupy kontrolnej, u których rozwinęła się retinopatia, charakteryzowały się wyższymi wartościami ciśnienia tętniczego niż osoby bez retinopatii. Według doniesień Yu i wsp. [37] oraz Kleina [36] w badaniu *Beaver Dam Survey* występowanie mikrotętniaków oraz wylewów krwawych w siatkówce u osób bez cukrzycy wiąże się z podwyższonym ciśnieniem tętniczym. Co ciekawe, mikroalbuminuria, wskaźnik uogólnionej dysfunkcji śródbłonna oraz zwiększonej przepuszczalności naczyń [38], była niezależnym czynnikiem pozwalającym przewidywać rozwój retinopatii u osób z grupy

kontrolnej. Obserwacja ta nie pojawiała się w dotychczas opublikowanych doniesieniach. Mimo że wyniki uzyskano w badaniu obejmującym stosunkowo nieliczną grupę osób, mogą one mieć znaczenie, jeżeli okaże się, że leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny zapobiega retinopatii, jak sugerowały wyniki badania EUCLID (*European Diabetes Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) [39] oraz jak w przypadku mikroalbuminurii i jawnej nefropatii [40].

Podsumowując, należy podkreślić, że u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 ostrość wzroku ulegała pogorszeniu, a częstość retinopatii wzrastała wraz z czasem trwania choroby, zwłaszcza po 5 latach. Zła kontrola glikemii była najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidywać rozwój i progresję retinopatii cukrzycowej. U osób z grupy kontrolnej niechorujących na cukrzycę podwyższone ciśnienie tętnicze oraz mikroalbuminuria pozwalały przewidywać wystąpienie retinopatii.

PIŚMIENNICTWO

- Davidson M.B.: The continually changing natural history of diabetes mellitus. *J. Chron. Dis.* 1981; 34: 5–10.
- Klein R., Klein B.E.K., 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.* 1984c; 102: 527–532.
- Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., Davis M.D., DeMets D.L.: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch. Ophthalmol.* 1989; 107: 244–249.
- Klein R., Klein B.E.K., 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.
- Klein R., Klein B.E.K., 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.* 1984b; 102: 520–526.
- Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knudman M. W.: Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yrs before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 7: 815–819.
- Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E.: Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984a ; 91: 1–9.
- Henricsson M., Tyrberg M., Heijl A., Janzon L.: Incidence of blindness and visual impairment in diabetic patients participating in an ophthalmological control and screening programme. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1996; 74: 533–538.
- Moss S.E., Klein R., Klein B.E.K.: The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105: 998–1003.
- Davis M.: Diabetic retinopathy. A clinical overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 1844–1874.
- DCCT Research Group: 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: 977–986.
- Reichard P., Nilsson B.Y., Rosenqvist U.: The effect of long term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 304–309.
- Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., Davis M.D., DeMets D.L.: Glycated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; 260: 2864–2871.
- Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., Cruickshanks K.J.: Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2169–2178.
- Uusitupa M., Siitonen O., Aro A., Pyörälä K.: Prevalence of coronary heart disease, left ventricular failure and hypertension in middle-aged, newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia* 1988; 28: 22–27.
- Niskanen L.K., Uusitupa M.I., Sarlund H., Siitonen O., Pyörälä K.: Five year follow-up study on plasma insulin levels in newly diagnosed NIDDM patients and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1990; 13: 41–48.
- Niskanen L., Karjalainen J., Siitonen O., Uusitupa M.: Metabolic evolution of type 2 diabetes: a 10-year follow-up from the time of diagnosis. *J. Intern. Med.* 1994; 236: 263–270.
- World Health Organization: WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Geneva, WHO, Technical Report Series no. 646, 1980.
- Uusitupa M.I.J., Niskanen L.K., Siitonen O., Voutilainen E., Pyörälä K.: Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993; 36: 1175–1184.
- Niskanen L.K., Penttilä I., Parviainen M., Uusitupa M.I.J.: Evolution, risk factors, and prognostic implications of albuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 486–493.
- Penttilä I.M., Voutilainen E., Laitinen O., Juutilainen P.: Comparison of different analytical and precipitation methods for the direct estimation of serum high-density lipoprotein cholesterol. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1981; 41: 353–360.
- Kohner E.M., Lawson P.M., Testa M.: Assessment of fluorescein angiograms. *Diabetes* 1985; 34 (supl. 3): 56–60.
- Klein R., Klein B.E.K., Neider M.W., Hubbard L.D., Meuer S.M., Brothers R.J.: Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology* 1985; 92: 485–491.
- Leibowitz H.M., Krueger D.E., Mauger L.R. i wsp.: The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973–1975. *Surv. Ophthalmol.* 1980; 24 (supl.): 335–610.
- U.K. Prospective Diabetes Study Group: United Kingdom Prospective Diabetes Study 30. Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 116: 297–303.
- Dorf A., Ballantine E.J., Bennett P.H., Miller M.: Retinopathy in Pima Indians. Relationships to glucose level, duration of diabetes, age at diagnosis of diabetes and age at examination in a population with a high prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes* 1976; 25: 555–560.
- Jarrett R.J., Keen H.: Hyperglycaemia and diabetes mellitus. *Lancet* 1976; 2: 1009–1012.
- Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., Linton K.L.P.: The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1992; 99: 58–62.
- Lundbaek K.: Diabetic retinopathy in newly diagnosed diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.* 1955; 152: 53–60.

30. Henricsson M., Nilsson A., Groop L.: Prevalence of diabetic retinopathy in relation to age at onset of the diabetes, treatment, duration and glycaemic control. *Acta Ophthalmol. Scand.* 1996; 74: 523–527.
31. Jarrett R.J.: Duration of non-insulin-dependent diabetes and development of retinopathy: analysis of possible risk factors. *Diabetic Med.* 1986; 3: 261–263.
32. U.K. Prospective Diabetes Study Group: U.K. Prospective Diabetes Study 6. Complications in newly diagnosed type 2 diabetic patients and their associations with different clinical and biochemical risk factors. *Diabetes Res.* 1990; 13: 1–11.
33. DCCT Research Group: The relationship of glycaemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44: 968–983.
34. Henricsson M., Nilsson A., Janzon L., Groop L.: The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 1997; 14: 123–131.
35. U.K. Prospective Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas of insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
36. Klein R.: Retinopathy in a population-based study. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1992; 90: 561–594.
37. Yu T., Mitchell P., Berry G., Li W., Wang J.J.: Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 116: 83–89.
38. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K., Jensen T., Kofoed-Enevoldsen A.: Albuminuria reflects widespread vascular damage. *Diabetologia* 1989; 32: 219–226.
39. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M.: 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: 28–31.
40. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D.: The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.