

Katarzyna Cyganek¹, Maciej T. Malecki¹, Barbara Mirkiewicz-Sieradzka¹,
Paweł Wołkow², Krzysztof Wanic¹, Jan Skupień¹, Bogdan Solnica³, Jacek Sieradzki¹

¹Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Katedra Farmakologii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

³Katedra Biochemii Klinicznej, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Rola wybranych czynników klinicznych w patogenezie retinopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2 w populacji polskiej

The role of some clinical risk factors on the pathogenesis of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients from a Polish population

STRESZCZENIE

WSTĘP. Retinopatia cukrzycowa jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem mikronaczyniowym cukrzyca. W przypadku znacznego zaawansowania zmian prowadzi do zaburzeń widzenia, a nawet do utraty wzroku. Celami niniejszej pracy były ocena w badaniu przekrojowym częstości występowania retinopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2 w populacji polskiej oraz analiza związku wybranych cech klinicznych z retinopatią.

MATERIAŁ I METODY. Badaniem objęto chorych na cukrzycę typu 2 leczonych w Poradni Diabetologicznej Katedry i Kliniki Chorób Metabolicznych CM UJ w Krakowie. Pacjenci wypełniali kwestionariusz dotyczący wywiadu chorobowego, chorób współtowarzyszących, leczenia, nałogów, wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzyca. Wykonano badania biochemiczne, badanie okulistyczne, w tym badanie

oftalmoskopowe dna oka po poszerzeniu źrenicy oraz fotografie dna oka.

WYNIKI. W badaniu uczestniczyło 359 chorych na cukrzycę typu 2 — 198 kobiet (55,2%) i 161 mężczyzn (44,8%), w średnim wieku $60,8 \pm 9,4$ roku, BMI $31,3 \pm 7,4$ kg/m², czasem trwania choroby $11,2 \pm 7,0$ lat oraz HbA_{1c} $7,5 \pm 1,5\%$. Retinopatię cukrzycową stwierdzono u 33,7% badanych. W przypadku, gdy choroba trwa do 10 lat, retinopatię wykazano u 18,3% pacjentów (n = 33), w okresie 10–20 lat — u 43,7% (n = 52), a jeśli cukrzyca trwała dłużej niż 20 lat — u 62,5% badanych (n = 35). W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami ryzyka retinopatii okazały się: wiek rozpoznania cukrzyca (p = 0,01; OR: 0,96; 95% CI: 0,92–0,99), czas trwania choroby (p = 0,003; OR: 1,06; 95% CI: 1,02–1,10), HbA_{1c} (p = 0,001; OR: 1,35; 95% CI: 1,13–1,63), niepalenie tytoniu (p = 0,001; OR: 0,41; 95% CI: 0,23–0,71) oraz stężenie mocznika (p = 0,009; OR: 1,19; 95% CI: 1,05–1,36).

WNIOSKI. W badanej grupie wykazano dużą częstość retinopatii cukrzycowej (33,7%). Chorobowość zwiększała się wraz z czasem trwania schorzenia. Niezależnymi czynnikami ryzyka retinopatii były: wiek zachorowania, czas trwania choroby, stężenia HbA_{1c} i mocznika oraz niepalenie tytoniu.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, retinopatia cukrzycowa, czynniki ryzyka retinopatii

Adres do korespondencji: dr hab. med. Maciej Malecki

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych

Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*

ul. Kopernika 15, 31-511 Kraków

tel. (0 12) 424 83 01

e-mail: mmalecki@cm-uj.krakow.pl

malecki_malecki@yahoo.com

Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 6, 201–211

Copyright © 2007 Via Medica

Nadesłano: 25.05.2007 Przyjęto do druku: 30.05.2007

ABSTRACT

BACKGROUND. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a complex, multifactorial disease that is a consequence of the progressive insulin secretory defect and peripheral insulin resistance. In the course of disease the long-lasting hyperglycaemia leads to the chronic complications. Diabetic retinopathy is a highly specific microvascular complication of this disease. It is the most frequent cause of new cases of blindness among adults. The aim of the study was to define the prevalence of diabetic retinopathy in patients with T2DM from a Polish population and to analyze the clinical features associated with this complication in the examined group.

MATERIAL AND METHODS. The study group consisted of 359 T2DM patients with age of diagnosis above 35 years. The diagnosis of DR was based on the ophthalmologic examination and ophthalmoscopy after the dilation of pupils. The photographic documentation was done. Potentially important clinical covariables such as gender, age, duration of diabetes, BMI, smoking status, the presence of hypertension and some biochemical factors were also measured.

RESULTS. We examined 359 subjects, all European Caucasians, residents of Poland with T2DM. The examined group consisted of 198 (55.2%) female and 161 (44.8%) male T2DM patients (mean age at examination: 60.8 ± 9.4 years, age at T2DM diagnosis: 49.7 ± 9.2 , T2DM duration: 11.2 ± 7.0 years, body mass index: 31.3 ± 7.4 kg/m², HbA_{1c}: 7.5 ± 1.5 %). Diabetic retinopathy of different stages was detected in one third of the examined diabetic group (33.7%). Proliferative retinopathy was diagnosed in 8 subjects, what constituted 2.2% of the entire T2DM group. The morbidity differed in the sub-groups defined based on the disease duration. Among the patients with diabetes duration below 10 years retinopathy was diagnosed in 18.3% (n = 33) patients, while in the sub-group with diabetes duration between 10 and 20 years retinopathy was present in 43.7% (n = 52) of T2DM individuals. In the group of patients with the longest history of diabetes (above 20 years), retinopathy was observed in 62.5% (n = 35) subjects. The multivariate analysis revealed that significant predictors of diabetic retinopathy were: age at diagnosis of diabetes (p = 0.01; OR: 0.96; 95% CI: 0.92–0.99), duration of diabetes (p = 0.003; OR: 1.06; 95% CI: 1.02–1.10), HbA_{1c} level (p = 0.001; OR: 1.35; 95% CI 1.13–1.63), never-smoking status (p = 0.001; OR: 0.41; 95% CI 0.23–0.71), and urea serum level (p = 0.009; OR 1.19; 95% CI: 1.05–1.36). **CONCLUSIONS.** The prevalence of diabetic retinopathy was 33.7% in examined populations. We were

able to confirm the role of some clinical risk factors in the pathogenesis of DR such as age at diagnosis of diabetes, duration of the disease, HbA_{1c} level, never-smoking status, urea serum level.

Key words: type 2 diabetes, diabetic retinopathy, diabetic retinopathy risk factors

Wstęp

Cukrzyca jest częstą chorobą, która dotyczy kilku procent populacji w większości cywilizowanych społeczeństwach współczesnego świata [1]. Cukrzyca typu 2 stanowi około 90% wszystkich przypadków choroby. W wyniku przewlekłej hiperglikemii często dochodzi do rozwoju późnych powikłań cukrzycy, które stanowią istotny problem we współczesnej diabetologii. Retinopatia cukrzycowa jest najczęstszym, przewlekłym powikłaniem tej choroby dotyczącym narządu wzroku. Stanowi ona zespół zmian w siatkówce cechujący się charakterystycznymi dla cukrzycy czynnościowymi i morfologicznymi nieprawidłowościami naczyń włosowatych oraz komórek neuronalnych, prowadzący w razie znacznego zaawansowania tych zmian do zaburzeń widzenia i w konsekwencji do utraty wzroku [2–4]. W praktyce klinicznej wyróżnia się retinopatię nieproliferacyjną i proliferacyjną [5]. Retinopatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną utraty wzroku u dorosłych osób w populacji Stanów Zjednoczonych, powodując rocznie 12% nowych przypadków ślepoty [6]. W badaniu *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) 1,6% badanych z cukrzycą typu 2 było niewidomych, u co 3. pacjenta przyczyną ślepoty była właśnie retinopatia cukrzycowa [7]. W badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) w badanej populacji chorych z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 obecność retinopatii wykazano aż u około 37% chorych [8]. Fakty te wynikają z tego, że średni czas upływający od wystąpienia choroby do jej rozpoznania, w zależności od badanej populacji, wynosi 7–10 lat [9, 10]. Po 20 latach trwania cukrzycy typu 2 u ponad 60–80% chorych stwierdzono zmiany cukrzycowe w postaci retinopatii nieproliferacyjnej, natomiast zmiany o typie retinopatii proliferacyjnej zaobserwowano u około 10% pacjentów z cukrzycą typu 2 po 15 latach trwania choroby [9]. Ocena częstości występowania retinopatii cukrzycowej w populacji polskiej oraz identyfikacja czynników klinicznych prowadzących do jej powstawania mogą pozwolić na lepsze zrozumienie jej genetyki i pomóc w zapobieganiu jego rozwojowi [9].

Celami niniejszej pracy były ocena w badaniu przekrojowym częstości występowania retinopatii cukrzycowej oraz analiza jej związku z wybranymi klinicznymi czynnikami ryzyka u pacjentów z cukrzycą typu 2 z populacji polskiej.

Materiał i metody

Rekrutacja i charakterystyka badanej grupy

Do badania zaproszono grupę 394 osób z cukrzycą typu 2 leczonych w Poradni Diabetologicznej Kliniki Chorób Metabolicznych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Grupa ta w latach 2003–2006 brała udział w badaniach nad podłożem genetycznym cukrzycy typu 2 i jej powikłań. W czasie realizacji tego projektu pacjenci wypełniali standardowy kwestionariusz zawierający pytania dotyczące wywiadu chorobowego odnoszącego się do cukrzycy, chorób współtowarzyszących, aktualnego leczenia, nałogu palenia tytoniu, występowania cukrzycy w rodzinie i innych kwestii zdrowotnych. Pobierano im także krew do badań biochemicznych i genetycznych. Pacjentów jednocześnie zapraszano na badania okulistyczne. W sumie 32 osoby odmówiły udziału w badaniu okulistycznym lub z innych przyczyn nie mogły uczestniczyć w tej części projektu. Badaniu temu poddano ostatecznie 362 osoby, co stanowiło 91,87% zaproszonych. Z tej grupy zdyskwalifikowano z analizy 3 osoby ze względu na brak wglądu do dna oka. Ostatecznie do dalszej analizy włączono 359 chorych na cukrzycę typu 2. U wszystkich tych pacjentów był dostępny materiał do badań biochemicznych oraz opis badania okulistycznego wraz z fotografią barwną dna oka.

Kryteria włączenia do badania chorych na cukrzycę typu 2 były następujące:

- rozpoznanie cukrzycy zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*);
- wiek zdiagnozowania cukrzycy powyżej 35. roku życia;
- stosowanie diety lub leków doustnych przez co najmniej 2 lata po rozpoznaniu cukrzycy;
- zgoda pacjenta na udział w badaniu.

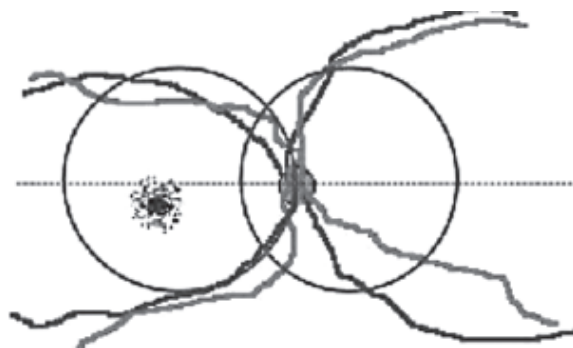
Badanie było prowadzone zgodnie z Deklaracją Helsińską, uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Badanie okulistyczne i fotografię barwną dna oka w grupie chorych na cukrzycę typu 2 wykonano w Gabinetce Okulistycznej Katedry i Kliniki Chorób Metabolicznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego. U każdego pacjenta przeprowadzono badanie ostrości wzroku, badano przedni odci-

nek gałki ocznej w biomikroskopie rogówkowym przed i po poszerzeniu źrenicy. Wykonano oftalmoskopię, sporządzając szczegółowy opis dna oka. Badanie dna oka przeprowadzono metodą bezpośrednią przy użyciu elektrycznego wziernika jednoocznego, zawsze po farmakologicznym poszerzeniu źrenicy 0,5-procentowym roztworem Tropikamidu. Fotografię barwną wykonano szerokokątnym aparatem fotograficznym (Retinal Camera, GENESIS), uwidaczniając dwa 45° pola siatkówki: centralne przy dołeczku oraz nosowe przy brzegu tarczy nerwu wzrokowego, przy szerokości źrenicy minimum 6 mm. Zastosowano system oceny obecności retinopatii cukrzycowej za pomocą fotografii dwóch pól dna oka, zgodnie z protokołem badania *EURODIAB IDDM Complication Study* [11] (ryc. 1).

Wstępna ocena obecności retinopatii cukrzycowej na dnie oka polegała na badaniu oftalmoskopowym. Następnie dodatkowo weryfikowano wynik na podstawie wykonanych fotografii barwnych. U każdego chorego wykonano po 2 zdjęcia dla każdego oka: jedno obejmowało tarczę nerwu wzrokowego i obszar plamkowy, a drugie — tarczę nerwu wzrokowego i pole nosowe. Ponadto w razie potrzeby wykonywano zdjęcia dodatkowych obszarów dna oka, jeśli występowały w nich zmiany chorobowe. Na podstawie tej dokumentacji fotograficznej u 4,2% pacjentów ($n = 15$) skorygowano diagnozę w kierunku rozpoznania retinopatii.

Retinopatię rozpoznawano na podstawie stwierdzenia na dnie oka mikroaneuryzmatów, wylewów, twardych wysięków, poszerzenia żył, ognisk waty bądź IRMA lub nowotworstwa naczyń albo blizn po fotokoagulacji. Każde oko oceniano oddzielnie, do rozpoznania retinopatii wystarczała obecność zmian w jednym oku. Badanie dna oka wykonywał ten sam okulista, który następnie oceniał zdjęcia. Lekarz ten posiadał bardzo bogate doświadczenie



Rycina 1. Diagram badania stereoskopowego dna oczu zastosowanego w niniejszej pracy, zgodnie z protokołem badania *EURODIAB* [11]

kliniczne i wcześniej przeprowadzał badanie okulistyczne w projekcie *EURODIAB IDDM Complication Study*. Fotografie barwne wykonywał jeden technik fotograf, także uczestniczący w przeszłości we wspomnianym badaniu.

Na podstawie przedstawionej procedury badania okulistycznego pacjentów z cukrzycą typu 2 podzielono na dwie grupy:

- bez zmian cukrzycowych na dnie oczu (NDR);
- z obecnością zmian o typie retinopatii (DR).

U wszystkich pacjentów wykonano podstawowe elementy badania przedmiotowego — pomiary antropometryczne, takie jak wzrost i masa ciała bez odzieży wierzchniej i obuwi. Nadciśnienie tętnicze definiowano na podstawie stwierdzenia: a) ciśnienia tętniczego skurczowego powyżej 140 mm Hg; i/lub b) ciśnienia tętniczego rozkurczowego powyżej 90 mm Hg; i/lub c) na podstawie rozpoznania w dokumentacji medycznej; i/lub d) faktu przyjmowania leków hipotensyjnych. Status palacza definiowano na podstawie wypełnionej przez chorego ankiety dotyczącej aktualnego palenia tytoniu oraz używania go w przeszłości. Każdemu choremu włączonemu do badania pobrano krew do badań laboratoryjnych w godzinach porannych, na czczo.

Do analizy związku z retinopatią cukrzycową włączono następujące czynniki kliniczne: płeć, wiek zachorowania, czas trwania choroby, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), obecność nadciśnienia tętniczego, status palacza oraz badania biochemiczne: hemoglobina glikowana (HbA_{1c}), lipidogram obejmujący stężenie cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) oraz cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) i stężenie mocznika.

Parametry biochemiczne surowicy oznaczano z próbki krwi pobranej w godzinach porannych, na czczo. Oznaczenia wykonano w Zakładzie Biochemii Klinicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Stężenie mocznika oznaczono metodą kinetyczną z ureazą GLDH (*glutamatdehydrogenase*). Stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL oraz triglicerydów w surowicy oznaczano metodą enzymatyczną za pomocą aparatu Analizator Modular P. Oznaczenie cholesterolu całkowitego wykonano metodą CHOD-PAP (*Cholestero-Oxidase Phenol 4-Aminoantipyrine Peroxidase*), a stężenie triglicerydów oceniono metodą GPO-PAP (*Glycerol-Phosphate Oxidase Phenol 4-Aminoantipyrine Peroxidase*). Stężenie cholesterolu frakcji LDL w surowicy wyliczono przy użyciu formuły Friedewalda:

$$\text{cholesterol frakcji LDL} = \\ = \text{cholesterol całkowity} - \text{cholesterol HDL} - \text{TG}/5$$

Stężenie hemoglobiny glikowanej oznaczano przy zastosowaniu metody wysoko ciśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC, *high-performance liquid chromatography*) za pomocą aparatu Variant, BioRad.

Analiza statystyczna

Wartości w badanych grupach wyrażono odpowiednio jako średnie arytmetyczne \pm odchylenie standardowe dla zmiennych o charakterze ciągłym lub jako procenty i liczby absolutne dla zmiennych jakościowych. Badane grupy w analizie jednoczynnikowej porównano za pomocą testu χ^2 lub testu Wilcoxa, odpowiednio dla zmiennych jakościowych i ciągłych. W przypadku braku rozkładu normalnego dla zmiennych ciągłych ich wartości transformowano logarytmicznie, a następnie porównywano. Analizę wieloczynnikową wykonano metodą regresji logistycznej (program SAS, wersja 9.1).

Wyniki

W badaniu wzięło ostatecznie udział 359 chorych na cukrzycę typu 2. W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę kliniczną tej grupy. W chwili badania chorzy na cukrzycę typu 2 mieli średnio $60,8 \pm 9,4$ roku. W badanej grupie było 198 kobiet (55,2%) oraz 161 mężczyzn (44,8%). Wskaźnik masy ciała wynosił średnio $31,3 \pm 7,4$ kg/m², ponad połowa pacjentów z cukrzycą typu 2 (52,4%) była leczona insuliną w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, co należy wiązać z długim średnim czasem trwania choroby ($11,2 \pm 7,0$ lat).

Wśród 359 przebadanych chorych na cukrzycę typu 2 zmiany na dnie oka o typie retinopatii cukrzy-

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna grupy chorych na cukrzycę typu 2

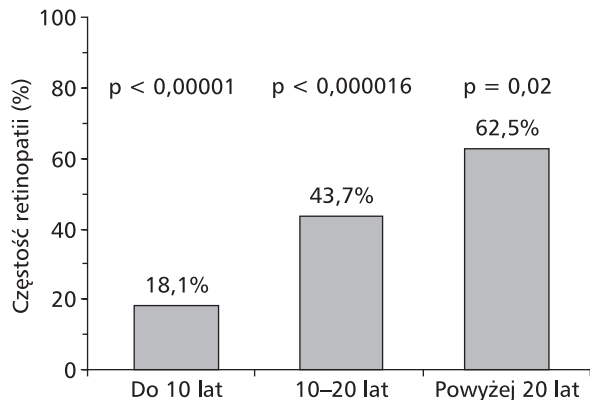
Parametry kliniczne	Cukrzyca typu 2
Kobiety	198 (55,2%)
Mężczyźni	161 (44,8%)
Wiek w chwili badania (lata)	$60,8 \pm 9,7$
Wiek rozpoznania cukrzycy (lata)	$49,7 \pm 9,2$
BMI [kg/m ²]	$31,3 \pm 7,4$
Chorzy leczeni insuliną (%)	188 (52,4%)
Czas trwania cukrzycy (lata)	$11,2 \pm 7,0$
HbA _{1c} (%)	$7,5 \pm 1,5$
Cholesterol całkowity [mmo/l]	$54 \pm 1,4$
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	$3,0 \pm 1,1$
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	$1,3 \pm 1,1$
Triglicerydy [mmol/l]	$2,25 \pm 1,7$

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

cowej stwierdzono u 121 (33,7%) chorych. W grupie tej zidentyfikowano 8 osób z retinopatią proliferacyjną, co stanowi 2,2% wszystkich badanych z cukrzycą. Przy tej niewielkiej liczebności grupy pacjenci z retinopatią proliferacyjną nie różnili się istotnie statystycznie od chorych z retinopatią nieproliferacyjną wiekiem ($64,3 \pm 8,9$ roku vs. $62,0 \pm 9,4$ roku; $p = 0,5$), długością wywiadu chorobowego ($19,4 \pm 10,2$ roku vs. $15,1 \pm 7,7$ roku; $p = 0,13$) ani BMI ($31,4 \pm 3,7$ kg/m² vs. $31,1 \pm 6,1$ kg/m²; $p = 0,9$). Zaobserwowano graniczny trend w kierunku wyższego odsetka HbA_{1c}, ale i w tym wypadku, wobec niewielkiej liczby osób w grupie z retinopatią proliferacyjną, różnica nie była znamiennej statystycznie ($9,1 \pm 1,8\%$ vs. $8,1 \pm 1,7\%$; $p = 0,08$). Ze względu na małą liczebność grupy pacjentów z retinopatią proliferacyjną, a w konsekwencji zbyt małą moc analiz statystycznych w tej podgrupie, w kolejnych obliczeniach w ramach niniejszej pracy obie podgrupy z retinopatią traktowano łącznie.

Odsetek kobiet ze zmianami na dnie oka o typie retinopatii cukrzycowej wyniósł 35,4% ($n = 70$), a odsetek mężczyzn — 31,7% ($n = 51$) ($p = 0,46$). W grupie pacjentów z lepszym wyrównaniem cukrzycy wyrażonym odsetkiem HbA_{1c} poniżej 7,0% stwierdzono retinopatię cukrzycową u 31 chorych (22,8%), podczas gdy w grupie z gorszą kontrolą glikemii wyrażoną HbA_{1c} powyżej 7% odnotowano istotnie więcej przypadków retinopatii cukrzycowej — 90 (40,4%) ($p = 0,0006$). Wśród pacjentów, u których stosowano insulinoterapię, zmiany cukrzycowe wykazano u 90 osób (47,9%), natomiast znamiennej mniejszą częstość retinopatii ($n = 31$) wykazano w grupie osób leczonych lekami doustnymi lub samą dietą cukrzycową (18,1%; $p = 0,0006$). Spośród osób z cukrzycą trwającą krócej niż 10 lat retinopatię miało 33 chorych (18,3%), natomiast w grupie osób z cukrzycą trwającą dłużej niż 10 lat i krócej niż 20 lat retinopatię wykazano u 52 (43,7%) chorych. W grupie badanych z długim wywiadem cukrzycowym (> 20 lat) retinopatię stwierdzono u 35 (62,5%) chorych (ryc. 2). Zdefiniowano także obecność retinopatii w grupach podzielonych pod względem masy ciała: a) spośród chorych z prawidłową masą ciała (BMI < 25 kg/m²) obecność retinopatii wykazano u 25 osób (39,7%); b) z nadwagą (BMI 25–29,9 kg/m²) — u 29 osób (29,0%), c) z otyłością (BMI > 30 kg/m²) — 67 pacjentów (34,2%).

Porównanie cech klinicznych 238 pacjentów z cukrzycą typu 2 bez retinopatii i 121 chorych z retinopatią przedstawiono w tabeli 2. Obie grupy różniły się od siebie pod względem wielu porównywanych cech klinicznych. W grupie pacjentów z retinopatią



Rycina 2. Odsetek retinopatii cukrzycowej w grupach pod względem czasu trwania choroby

rozpoznanie cukrzycy typu 2 miało miejsce znacznie statystycznie wcześniej, cukrzyca trwała dłużej, stężenie HbA_{1c} w momencie badania było wyższe (w odniesieniu do wszystkich tych zmiennych $p = 0,001$). Ponadto osoby z retinopatią istotnie częściej były leczone insuliną ($p = 0,0001$). Stwierdzono także znamiennej wyższe stężenie mocznika we krwi w grupie z powikłaniem w porównaniu z grupą bez powikłań ($p = 0,009$). W grupie chorych z retinopatią odsetek osób palących tytoń obecnie lub w przeszłości był niższy w porównaniu z grupą bez zmian cukrzycowych ($p = 0,0074$). Nie wykazano natomiast różnic w stężeniu cholesterolu całkowitego ani frakcji LDL i HDL oraz triglicerydów między obiema grupami. Dane liczbowe zawarto w tabeli 2.

Aby określić, który z czynników klinicznych był predyktorem retinopatii cukrzycowej, wstępnie przeprowadzono jednoczynnikową regresję logistyczną. Analizie tej poddano następujące zmienne: płeć, wiek zachorowania, czas trwania choroby, BMI, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości, HbA_{1c} oraz parametry lipidowe (cholesterol całkowity, cholesterol frakcji LDL, cholesterol frakcji HDL, triglicerydy) i mocznik. Czynniki ryzyka w tej analizie okazały się: wiek zachorowania ($p < 0,001$), czas trwania choroby ($p < 0,001$), stężenie hemoglobiny glikowanej ($p < 0,001$), stężenie mocznika ($p < 0,001$) oraz, nieoczekiwanie, status osoby niepalącej tytoniu ($p < 0,0017$). Pozostałe badane cechy kliniczne nie stanowiły czynników ryzyka obecności retinopatii cukrzycowej. Odnosi się to do płci ($p = 0,61$), wskaźnika masy ciała BMI ($p = 0,74$), nadciśnienia tętniczego ($p = 0,44$), cholesterolu całkowitego ($p = 0,31$), cholesterolu frakcji LDL ($p = 0,71$), cholesterolu frakcji HDL ($p = 0,11$) i triglicerydów ($p = 0,95$). Aby wykazać, które ze wspomnianych cech klinicznych wiążą się w sposób niezależny z ryzykiem retinopatii

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna chorych na cukrzycę typu 2: grupa bez retinopatii cukrzycowej (n = 238) oraz z retinopatią (n = 121)

Parametry kliniczne	Bez retinopatii	Z retinopatią	p
Kobiety	129 (54,2%)	69 (57,02%)	NS
Mężczyźni	109 (45,8%)	52 (42,98%)	NS
Wiek w chwili badania (lata)	60,1 ± 8,7	62,0 ± 9,4	NS
Wiek rozpoznania cukrzycy (lata)	51,1 ± 8,9	46,9 ± 9,8*	0,00001
Czas trwania cukrzycy (lata)	9,1 ± 6,8	15,1 ± 7,7*	< 0,00001
BMI [kg/m ²]	31,4 ± 6,2	31,1 ± 6,1	NS
Masa ciała [kg]	87,1 ± 21,2	86,0 ± 20,1	NS
Chorzy leczeni insuliną (%)	95 (36,7%)	93 (74,4%)*	< 0,00001
Nadciśnienie tętnicze (%)	193 (81,8%)	102 (85,0%)	NS
Palenie tytoniu podczas badania lub w przeszłości (%)	135 (58,4%)	49 (40,8%)*	0,0074
HbA _{1c} (%)	7,3 ± 1,7	8,1 ± 1,7*	< 0,00001
Cholesterol całkowity [mmol/l]	5,4 ± 1,1	5,3 ± 1,2	NS
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	3,0 ± 1,0	3,0 ± 1,0	NS
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,4	NS
Triglicerydy [mmol/l]	2,2 ± 1,8	2,3 ± 1,9	NS
Mocznik [μmol/l]	5,9 ± 1,7	7,4 ± 2,6*	0,0094

*Znamiennie statystycznie p < 0,05; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; NS — nieistotne statystycznie

cukrzycowej, przeprowadzono wieloczynnikową analizę metodą regresji logistycznej. Jedyną zmienną, która uzyskała w analizie jednoczynnikowej wartość p poniżej 0,2 i p powyżej 0,05, był cholesterol frakcji HDL. Jednak w analizie wieloczynnikowej stężenie cholesterolu frakcji HDL pozostało nieznamienne (p = 0,13), a jego uwzględnienie w modelu nie wpływało na znamienność pozostałych zmiennych. Natomiast w tej analizie wszystkie wcześniej wymienione parametry, znamienne w analizie jednoczynnikowej, okazały się także niezależnymi czynnikami ryzyka. Dotyczy to wieku rozpoznania cukrzycy (p = 0,01; OR: 0,96; 95% CI: 0,92–0,99), czasu trwania choroby (p = 0,003; OR: 1,06; 95% CI: 1,02–1,10), stężenia HbA_{1c} (p = 0,001; OR: 1,35; 95% CI: 1,13–1,63), niepalenia tytoniu (p = 0,001; OR: 0,41; 95% CI: 0,23–0,71) oraz stężenia mocznika (p = 0,009; OR: 1,19; 95% CI: 1,05–1,36).

Dyskusja

Wobec zmieniających się kryteriów rozpoznania cukrzycy, jej wyrównania metabolicznego, dostępnych leków oraz obowiązujących wytycznych terapeutycznych niezbędna jest okresowa aktualizacja oceny częstości występowania przewlekłych powikłań choroby w różnych krajach i w grupach etnicznych. W niniejszym badaniu wykazano obecność retinopatii cukrzycowej u około 1/3 chorych na cukrzycę typu 2 (33,7%) znajdujących się pod opieką Katedry i Kliniki Chorób Metabolicznych *Collegium Medicum* Uniwersytetu

Jagiellońskiego w Krakowie. Średni czas trwania choroby w badanej grupie wynosił 11,1 ± ± 6,3 roku. To pozwala przypuszczać, że częstość retinopatii cukrzycowej wśród polskich pacjentów z cukrzycą typu 2 jest znacznie niższa niż odnotowana przed laty w populacji brytyjskiej w badaniu UKPDS [8]. W projekcie tym wykazano, że spośród 1919 chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 aż u 37% występowała retinopatia cukrzycowa. Po następnych 6 latach obserwacji pojawiła się u kolejnych 22% uczestników, którzy początkowo nie mieli zmian cukrzycowych na dnie oka, co dowodzi, że w sumie po tym okresie retinopatia cukrzycowa była obecna u połowy badanych pacjentów. W grupie włączonej do niniejszego badania odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 i retinopatią, z czasem trwania choroby krótszym niż 10 lat wyniósł 18,1%. Bezpośrednie zestawienie tych liczb dowodzi dużej różnicy między wcześniej analizowaną populacją brytyjską i uczestnikami tego polskiego badania w odniesieniu do częstości retinopatii. W grupie badanej przez autorów niniejszej pracy było mniej przypadków tego groźnego powikłania. Jedną z przyczyn tego zjawiska może być fakt, że obecne kryteria rozpoznania cukrzycy oraz jej metabolicznego wyrównania są bardziej restrykcyjne niż w okresie, kiedy przeprowadzano badanie UKPDS [12]. Zdecydowanie większe są też obecne możliwości terapeutyczne. Warto pamiętać, że w międzyczasie zaczęto stosować nowe doustne leki hipoglikemizujące, upowszechniły się

model intensywnej insulinoterapii oraz samokontrola glikemii wśród pacjentów. Skuteczniejsze jest też leczenie hipotensyjne i hipolipemizujące. W tym kontekście należy wspomnieć o upowszechnieniu stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, statyn i fibratów. Jednak w jedynym badaniu opublikowanym w Polsce w latach 90. XX wieku prezentującym częstość retinopatii cukrzycowej w populacji polskiej, które obejmowało 1334 chorych, była ona bardzo podobna do wyników uzyskanych w niniejszej pracy [13], wyniosła bowiem 31,4%. Podobna wydaje się też chorobowość w poszczególnych grupach pacjentów wyodrębnionych na podstawie czasu trwania cukrzycy. Co ciekawe, obie grupy, warszawska i krakowska, były bardzo zbliżone pod względem wielu cech klinicznych. Podobna chorobowość z powodu retinopatii w cukrzycy typu 2 w obu badaniach może sugerować, że mimo zmiany w ciągu ostatniej dekady kryteriów diagnozy, wyrównania oraz możliwości terapeutycznych, nie udało się znacząco zmniejszyć częstości tego powikłania w populacji polskiej. Wniosek taki może jednak wywołać głosy krytyczne, według których przyczyną takich wyników jest dobór grupy chorych badanej w projekcie autorów. Byli oni bowiem pacjentami zgłaszającymi się do specjalistycznej Przyklinicznej Poradni Diabetologicznej Kliniki Chorób Metabolicznych. Potencjalnie były to przypadki cięższe niż spotykane w innych placówkach, na przykład w rejonowych przychodniach diabetologicznych. Niemniej jednak oba badania łączy też fakt, że były prowadzone przez placówki akademickie o najwyższym szczeblu referencyjności, co dodatkowo powinno zwiększać podobieństwo obu grup. W tym kontekście należy też podkreślić, że badana grupa nie różniła się pod względem wielu parametrów klinicznych, na przykład wieku diagnozy choroby, czasu jej trwania oraz wyrównania metabolicznego, od prób uznawanych za reprezentatywne dla całej polskiej populacji. Na przykład w badaniu PolDiab, które objęło reprezentatywną dla całej polskiej populacji grupę 1538 chorych na cukrzycę (w tym 89% na cukrzycę typu 2), średni wiek pacjentów badanych wynosił 61,6 roku, a wyrównanie gospodarki węglowodanowej oparte na odsetku hemoglobiny glikowanej wynosiło średnio 7,98% [14]. Częstość retinopatii oceniana w tym badaniu na podstawie kwestionariusza chorobowego wynosiła 24%. Jednak ze względu na metodykę opartą na zbieraniu ankiety jest ona z pewnością zaniżona. Innym czynnikiem potencjalnie wpływającym na wyniki oceny częstości retinopatii jest teoretycznie możliwy silniejszy odzew na wezwanie do badania okulistycznego ze strony pacjentów z bardziej zaawansowanymi po-

wikłaniami ocznymi w porównaniu z chorymi bez zmian na dnie oka lub z bardzo wczesnymi zmianami.

Warto przeanalizować wyniki niniejszego badania w szerszym kontekście rezultatów uzyskanych w badaniach innych populacji. Na przykład w badaniu w populacji fińskiej po 10 latach trwania cukrzycy typu 2 obecność retinopatii wykazano u 55% badanych, co sugeruje większą chorobowość z powodu tego powikłania w tamtejszej populacji [15]. W Australii u osób z cukrzycą typu 2 w średnim wieku lat 63, z chorobą trwającą średnio 7 lat wykazano obecność badanego powikłania u 21,9% [16], a więc było ono nieco rzadsze niż w badaniu autorów. Próba porównania tego odsetka w grupach osób z cukrzycą typu 2 trwającą 10–20 lat (33,3% vs. 43,7%) i powyżej 20 lat (57,1% vs. 62,5%) także wypada korzystniej dla tamtejszej populacji. W przekrojowym badaniu z populacji amerykańskiej w grupie pacjentów powyżej 40 lat, przeprowadzonym przez badaczy *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), wykazano częstość retinopatii w cukrzycy typu 2 na poziomie 18,2% wśród osób rasy białej, 26,5% u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego oraz 33,4% u Amerykanów pochodzenia meksykańskiego [17]. W innym przekrojowym badaniu populacyjnym, obejmującym pacjentów o zbliżonej charakterystyce, uczestniczących w badaniu *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) (średni wiek badanego około 60 lat, średni czas trwania cukrzycy typu 2 — 11 lat), stwierdzono częstość retinopatii wśród białych Amerykanów na poziomie 22%, u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego 29% oraz u Amerykanów pochodzenia meksykańskiego 36% [18].

Bardziej zaawansowane zmiany na dnie oka w postaci retinopatii proliferacyjnej są rzadsze, ale także częstość ich występowania zwiększa się wraz z czasem trwania cukrzycy typu 2. W niniejszej pracy wyniosła ona 2,2%, a średni czas trwania choroby w tej niewielkiej podgrupie wynosił ponad 19 lat. Gdy porówna się tę wartość z częstością tego zaawansowanego stadium powikłania stwierdzoną w polskim badaniu sprzed prawie 10 lat, można stwierdzić, że była ona wtedy nieco niższa i wynosiła 1,3% [13]. Wśród uczestników cytowanego już wcześniej badania NHANES III retinopatię proliferacyjną u Amerykanów rasy białej stwierdzono u 0,9%, wśród Amerykanów pochodzenia afrykańskiego u 1,8%, natomiast wśród Amerykanów pochodzenia meksykańskiego u 5,6% [17].

Podsumowując problem częstości badanego powikłania, w porównaniu z badaniem UKPDS grupa oceniana przez autorów niniejszej pracy cechowała

się znacznie rzadszym występowaniem retinopatii cukrzycowej. Może to odzwierciedlać postępowanie metod rozpoznawania i leczenia cukrzycy typu 2. W zestawieniu z danymi pochodzącymi z różnych populacji, z badań przeprowadzanych w ostatnich latach, różnice wydają się mniejsze. Mogą one wynikać z rzeczywistych różnic między poszczególnymi krajami i grupami etnicznymi, ale mogą też być odzwierciedleniem odmiennej charakterystyki badanych grup. W porównaniu z podobnym badaniem polskim z lat 90. nie stwierdzono danych wskazujących na zmniejszenie częstości tego powikłania u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W minionych latach opublikowano sporo doniesień z różnych populacji, które dostarczyły istotnych informacji dotyczących czynników klinicznych wpływających na powstawanie retinopatii cukrzycowej. Wyniki niniejszej pracy ogólnie potwierdzają znaczenie wielu z nich. Podobnie jak we wcześniejszych badaniach, także w obecnej pracy wykazano wpływ czasu trwania cukrzycy na rozwój retinopatii cukrzycowej. W cytowanym wcześniej badaniu UKPDS wykazano, że długość wywiadu cukrzycowego była niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju retinopatii cukrzycowej [19]. Ponadto w trakcie tego trwającego 12 lat badania stwierdzono, że u chorych bez zmian cukrzycowych na dnie oka na początku projektu po 3 latach obserwacji zmiany pojawiły się u 19,7% badanych, po kolejnych 3 latach u 24,7% wcześniej wolnych od powikłania, a między 6. a 9. rokiem obserwacji — u następnych 20,9% [20]. W wielu innych badaniach dotyczących cukrzycy typu 2 poddających analizie wieloczynnikowej relacje między klinicznymi czynnikami ryzyka a rozwojem i progresją retinopatii cukrzycowej zidentyfikowano długość trwania cukrzycy jako niezależny czynnik ryzyka. Dodatkowym argumentem są analizy, w których porównywano rosnący odsetek osób z retinopatią w podgrupach zdefiniowanych na podstawie czasu trwania choroby. Badacze amerykańscy wykazali związek czasu trwania cukrzycy z retinopatią cukrzycową w populacji uczestników badania NHANES III [17], w którym w modelu analizy regresji logistycznej ryzyko rozwoju retinopatii było znacząco związane z czasem trwania cukrzycy. Częstość retinopatii zwiększyła się z 11,8% przy długości trwania cukrzycy krócej niż 5 lat do 36% w przypadku choroby trwającej powyżej 15 lat [17].

W obecnym badaniu przekrojowym także wykazano związek retinopatii cukrzycowej z wyrównaniem metabolicznym cukrzycy dokumentowanym w badaniu za pomocą odsetka hemoglobiny glikowanej. Podobne wyniki wcześniej zaprezentowano

w innych populacjach, w różnych rodzajach badań. W wielokrotnie wcześniej cytowanym badaniu UKPDS [19] wykazano silny związek między rozwojem retinopatii i jej progresją a wyrównaniem metabolicznym cukrzycy. W analizie wieloczynnikowej ryzyko względne pojawienia się i progresji retinopatii u chorych bez zmian cukrzycowych na początku badania wzrastało od 1,4 dla środkowego tercyla HbA_{1c} , gdzie hemoglobina glikowana wynosi 6,2–7,4%, do 2,5 (95% CI: 2,0–3,2) dla najwyższego tercyla ($HbA_{1c} > 7,5\%$). Natomiast w grupie badanych ze stwierdzoną wstępnie retinopatią cukrzycową ryzyko względne progresji zwiększało się z 4,1 dla środkowego tercyla do 8,1 w najwyższym tercylu. Podobny związek wzrostu chorobowości i stopnia zaawansowania retinopatii wraz ze wzrostem stężenia HbA_{1c} wykazano [17] dla populacji amerykańskiej [21]. Także w badaniach populacyjnych dotyczących Indian Pima wykazano znaczący związek hiperglikemii wyrażonej odsetkiem HbA_{1c} z progresją retinopatii [22]. Odsetek hemoglobiny glikowanej był niezależnym czynnikiem ryzyka retinopatii cukrzycowej także w badaniu australijskim *AusDiab*, holenderskim *Rotterdam Study* oraz w próbach dotyczących populacji japońskiej i fińskiej [23, 24].

Dowodów o innym jakościowo charakterze niż badania przekrojowe na istnienie zależności między wyrównaniem cukrzycy a rozwojem powikłań mikronaczyniowych dostarczają badania interwencyjne. Przykładem jest UKPDS, gdzie poprawa glikemii w postaci obniżenia HbA_{1c} o około 1% przy zastosowaniu intensywnego leczenia cukrzycy powodowała redukcję częstości retinopatii o 21% [12]. W badaniu *Kumamoto* po 8 latach obserwacji intensywne leczenie cukrzycy i obniżenie glikemii spowodowało spadek ryzyka względnego rozwoju i progresji retinopatii. Odsetek chorych, u których rozwinęła się retinopatia po 8 latach obserwacji, był mniejszy w grupie poddanej intensywnej insulinoterapii w porównaniu z grupą objętą konwencjonalnym leczeniem insuliną (15,4% vs. 47,8%) [25].

Obecność stężenia mocznika wśród czynników ryzyka retinopatii cukrzycowej prawdopodobnie odzwierciedla opisywane w piśmiennictwie częste współistnienie obu powikłań mikronaczyniowych: nefropatii i retinopatii cukrzycowej. Na proces rozwoju nefropatii cukrzycowej składa się wystąpienie zwiększonego wydalania białek z moczem, początkowo w stopniu mikroalbuminurii, a następnie jawnego białkomoczu oraz spadku filtracji kłębuszkowej skutkującego wzrostem parametrów wydolności nerek, takich jak stężenia mocznika oraz kreatyniny. W tym miejscu należy wspomnieć, że wadą niniejszego pro-

jektu jest brak danych na temat wydalania białek w moczu w badanej grupie. Także stężenie mocznika pozwala jedynie pośrednio wnioskować o stanie filtracji kłębuszkowej. Należy przyznać, że niniejsza praca zyskałaby na wartości, gdyby w ocenie stanu wydolności nerek wykorzystano stężenie kreatyniny w surowicy, ale dane dotyczące tego stężenia ze względów organizacyjnych były niekompletne. Niemniej jednak uzyskane dane ukazujące związek retinopatii cukrzycowej ze stężeniem mocznika sugerują, że w istocie chodzi tutaj o opisywane wcześniej zjawisko znamiennie częstego współwystępowania obu powikłań mikronaczyniowych w cukrzycy. Przyczyną tego fenomenu jest zapewne wspólny, przynajmniej w znacznej części, patomechanizm mikroangiopatycznych powikłań cukrzycy, związany z zaburzeniem funkcji śródbłonna naczyniowego, wywołany hiperglikemią oraz upośledzonym działaniem insuliny [26–28]. Już w latach 80. XX wieku wskazywano na częste współwystępowanie nefropatii i retinopatii w cukrzycy typu 1 [29]. Obserwacje te poczyniono później także w odniesieniu do cukrzycy typu 2. Na przykład w amerykańskim badaniu weteranów *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) stopień ciężkości retinopatii cukrzycowej wiązał się z większym zaawansowaniem nefropatii cukrzycowej [18]. Z kolei podobne zależności zaobserwowano w populacji Indian Pima, wykazując, że obecność nefropatii cukrzycowej wiązała się z prawie 3-krotnie zwiększonym ryzykiem względnym rozwoju retinopatii [22].

Najbardziej nieoczekiwanym wynikiem niniejszego badania było wykazanie, że status osoby niepalącej tytoniu jest czynnikiem ryzyka rozwoju retinopatii cukrzycowej. Jednak podobne rezultaty wykazano już w badaniu UKPDS, w którym stwierdzono, że rozwój retinopatii był silnie związany z niepaleniem tytoniu. We wspomnianym badaniu u palaczy tytoniu częstość występowania retinopatii była mniejsza (OR: 0,63; 95% CI: 0,48–0,82), podobnie jak jej progresja (OR: 0,50; CI: 0,36–0,71) w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi [30]. W populacji amerykańskiej stwierdzono nieoczekiwany związek między ciężkością retinopatii a mniejszą liczbą wypalanych papierosów [15]. Z kolei w badaniu *San Luis Valley Diabetes Study* wykazano tylko korelację między paleniem tytoniu i niską częstością retinopatii u chorych na cukrzycę leczonych insuliną [31]. Warto jednak podkreślić, że w niektórych badaniach nie potwierdzono związku palenia tytoniu z retinopatią cukrzycową [32, 33].

Wyjaśnienie powyższego fenomenu w tym i kilku innych badaniach nie jest oczywiste, a możliwe mechanizmy były już wcześniej szeroko dyskusjo-

wane w publikacji związanej z UKPDS [36]. Być może wpływ palenia tytoniu na obecność retinopatii był związany z niższym ciśnieniem tętniczym u palaczy, co mogło być spowodowane farmakologicznym działaniem nikotyny lub innych składników dymu tytoniowego. Nie można też wykluczyć obecności potencjalnych przeciwingiogenicznych czynników w dymie. Być może wpływ ma także zaobserwowany w badaniach populacyjnych oraz w badaniach *in vivo* związek między paleniem tytoniu a działaniem układu immunologicznego. Wyniki badań na myszach dostarczyły danych dotyczących wpływu palenia tytoniu i nikotyny na profil cytokin poprzez zmniejszenie produkcji cytokin prozapalnych IL1a, IL8 oraz hamowanie wytwarzania TNF α [34]. W badaniach norweskich [35] wykazano, że palenie tytoniu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, natomiast ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju chorób autoimmunologicznych, w tym cukrzycy typu 1 i jej późniejszej formy LADA. W tym kontekście warto także przypomnieć wpływ palenia tytoniu na przebieg niektórych innych schorzeń o charakterze immunologicznym z zakresu przewodu pokarmowego [36]. Można by więc spekulować, że palenie zmniejsza komponent zapalny towarzyszący rozwojowi retinopatii cukrzycowej. Oczywiście wyniki niniejszej pracy nie stanowią w żadnym przypadku podstawy do zachęcania pacjentów do palenia tytoniu. Należy pamiętać o udowodnionym wpływie tytoniu na większą śmiertelność [37], zwiększone ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego [38], nowotworów [39] i chorób nerek [40–42].

W niniejszej pracy nie wykazano związku z retinopatią a nadciśnieniem tętniczym, które było czynnikiem ryzyka w wielu badaniach klinicznych. Na przykład, wśród uczestników badania *Hoorn Study* stwierdzono, że częstość retinopatii korelowała pozytywnie z ciśnieniem tętniczym [43]. W badaniu UKPDS u pacjentów z cukrzycą typu 2 ścisła kontrola ciśnienia tętniczego powodowała uzyskanie po 8,4 roku redukcji o 34% progresji retinopatii [8]. W badaniu *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) podwyższenie rozkurczonego ciśnienia tętniczego o 10 mm Hg wiązało się z progresją retinopatii prawie o 50% [44]. Możliwą przyczyną braku znamienności w niniejszym badaniu mógł być jakościowy charakter definicji nadciśnienia tętniczego oraz jego bardzo wysoki odsetek w obu porównywanych grupach, co zmniejszało siłę analizy statystycznej.

Podsumowując, w niniejszej pracy wykazano, że retinopatia cukrzycowa nadal jest częstym powikłaniem cukrzycy typu 2. Jej obecność stwierdzono

u około 1/3 pacjentów z badanej grupy. Chorobowość z powodu tego powikłania wzrastała wraz z czasem trwania cukrzycy, który był niezależnym predyktorem jej obecności. Ponadto wykazano, że wiele czynników klinicznych, takich jak czas trwania cukrzycy, stężenie hemoglobiny glikowanej, niepalenie tytoniu oraz stężenie mocznika, także stanowi niezależne czynniki ryzyka obecności retinopatii cukrzycowej w cukrzycy typu 2 w polskiej grupie etnicznej.

PIŚMIENNICTWO

- Harris M., Flegal K., Cowie C. i wsp. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518–524.
- Frank R. Diabetic retinopathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 48–58.
- Porta M., Bandello F. Diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2002; 45: 1617–1634.
- Antonetti D.A., Barber A.J., Bronson S.K. i wsp. Diabetic Retinopathy Center Group: diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006; 55: 2401–2411.
- Davis M., Norton E., Myers F. The Airlie House classification of diabetic retinopathy. W: Goldberg M.F., Fine S.L. (red.). Symposium on the treatment of diabetic retinopathy. PHS Pub No. 1980, Washington DC; 134.
- Harding S., Greenwood R., Aldington S. i wsp. Grading and disease management in national screening for diabetic retinopathy. *Diab. Med.* 2003; 20: 965–971.
- Klein R., Klein B.E., Moss S., Davis M., DeMets D.; The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis less than 30 years. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102: 520–526.
- Stratton I., Kohner E., Aldington S. i wsp.; for UKPDS Group: UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156–163.
- Lorenzi M., Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in retina. *Diabetologia* 2001; 44: 791–804.
- Harris M., Klein R., Welborn T. i wsp. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15: 815–819.
- Aldington S., Kohner E., Meuer S. i wsp. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy: the EURODIAB IDDM Complications study. *Diabetologia* 1995; 38: 437–444.
- UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- Luzniak P., Czech A., Taton J. Prospektywne badania retinopatii cukrzycowej w kohorcie chorych na cukrzycę typu II. *Pol. Merkuriusz Lek.* 1997; 2: 14–17.
- Sieradzki J., Grzeszczak W., Karnafel W. i wsp. Badanie PolDiab. Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabet. Prakt.* 2006; 7: 8–15.
- Voutilainen-Kaunisto R., Terascirca M., Uusitupa M. i wsp. Occurrence and predictors of retinopathy and visual acuity in type 2 diabetic patients and controls subject. 10-years follow-up from the diagnosis. *J. Diabet. Complications* 2001; 15: 24–33.
- Yemeni K., Bai K., Khan B. i wsp. Hyperglycemia-induced activation of nuclear transcription factor kappa B in vascular smooth muscle cells. *Diabetes* 1999; 48: 855–864.
- Harris M., Klein R., Cowie C. i wsp. The risk of diabetic retinopathy greater in Non-Hispanic Blacks and Mexican Americans than Non-Hispanic Whites with type 2 diabetes. A.U.S population study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1230–1235.
- Emanuele N., Sacks H., Klein R. i wsp.; for The Veterans Diabetes Trial Groups: ethnicity, race and baseline retinopathy correlates in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 1954–1958.
- Stratton I., Kohner E., Aldington S. i wsp. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy and type 2 over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156–163.
- Kohner E., Stratton I., Aldington S. i wsp.; for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Microaneurysms in the development of diabetic retinopathy (UKPDS 42). *Diabetologia* 1999; 42: 1106–1112.
- West S., Klein R., Rodrigues J. i wsp. Diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican-American population. *Diabetes Care* 2005; 28: 1954–1958.
- Looker H., Krakoff J., Knowler W. i wsp. Longitudinal studies of incidence and progression of diabetic retinopathy assessed by retinal photography in Pima Indians. *Diabetes Care* 2003; 26: 320–326.
- Sato Y., Lee Z., Hayashi Y. Subclassification of preproliferative diabetic retinopathy and glycemic control: relationship between mean hemoglobin A_{1c} value and development of proliferative diabetic retinopathy. *Jpn Ophthalmol.* 2001; 45: 523–527.
- Hirvela H., Laatikainen T. Diabetic retinopathy in people aged 70 years or older. The Oulu Eye Study. *Br. J. Ophthalmol.* 1997; 81: 214–217.
- Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y. i wsp. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (supl. 2): B21–B29.
- Deckert T., Feld-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. i wsp. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219–226.
- Mecalf P., Baker J., Scragg R. i wsp. Microalbuminuria in a middle-aged workforce. Effect of hyperglycemia and ethnicity. *Diabetes Care* 1993; 16: 1485–1493.
- Stehouwer C., Nauta J., Zeldenrust G. i wsp. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340: 319–323.
- Parving H., Hommel E., Mathiesen E. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. *Br. Med. J.* 1988; 296: 156–160.
- Stratton I., Adler A., Neil M. i wsp. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 405–411.
- Tudor S., Hammam R., Baron A. i wsp. Incidence and progression of diabetic retinopathy in Hispanic and non-Hispanic whites with type 2. *Diabetes Care* 1998; 21: 53–61.
- Chaturvedi N., Stephenson J.M., Fuller J.H. The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 785–792.
- Moss S., Klein R., Klein B. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991; 14: 119–126.
- Uang S., Childa A., Bautek M. i wsp. Cigarette smoking induces proinflammatory cytokine release by activation of NF-kappaB and posttranslational modification of histone deacetylase in macrophages. *Am. J. Physiol.* 2006; 291: L46–L57.
- Carlsson S., Midthjell K., Grill V. Smoking is associated with an increased risk of type 2 diabetes but a decreased risk of autoimmune diabetes in adults: an 11-year follow-up of incidence

- of diabetes in the Nord-Trøndelag study. *Diabetologia* 2004; 47: 1953–1956.
36. Pullan R., Rhodes J., Ganesh S. i wsp. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 811–815.
37. Al-delaimy W., Willett W., Manson D. i wsp. Smoking and Mortality Among Women With Type 2 Diabetes. The Nurses' Health Study cohort. *Diabetes Care* 2001; 14: 2043–2048.
38. Hanefeld M., Fischer S., Julius U. i wsp. The DIS Group: risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39: 1577–1583.
39. Haire-Joshu D., Glasgow R., Tibbs T. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1887–1898.
40. Orth S. Smoking and the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13: 1663–1672.
41. Scott L., Warram J., Hanna L. i wsp. A nonlinear effect of hyperglycaemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 2842–2849.
42. De Cosmo S., Lamacchia O., Rauseo A. i wsp. Cigarette smoking is associated with low glomerular filtration rate in male patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2467–2470.
43. Leiden H., Dekker J., Moll A. i wsp. Blood pressure, lipids and obesity are associated with retinopathy. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 1320–1325.
44. Klein R., Klein B., Moss S., Cruikshanks K. The relationship of hyperglycemia to long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch. Int. Med.* 1994; 154: 2169–2178.