

# Značaj ranog probira dijabetičke retinopatije u zemljama Europske unije i Republike Hrvatske

---

Eržen, Stjepan

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:978887>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Stjepan Eržen

ZNAČAJ RANOG PROBIRA DIJABETIČKE RETINOPATIJE U ZEMLJAMA EUROPSKE  
UNIJE I REPUBLIKE HRVATSKE

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Izv. prof. prim. dr. sc. Tea Čaljkusić-Mance, dr.med

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u \_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Goran Pelčić, dr. med. (predsjednik Povjerenstva)
2. Prof. dr. sc. Sanja Zoričić Cvek, dr. med.
3. Prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.

Rad sadrži 41 stranicu, 3 slike, 1 tablicu i 40 literaturnih navoda.

## **Zahvala**

*Zahvaljujem cijenjenoj profesorici Tei Čaljkusić-Mance na strpljenju i uloženom trudu pri pisanju diplomskog rada.*

*Ova zanimljiva i aktualna tema potaknula je u meni još veću ljubav prema medicini s kojom ću se u budućnosti i dalje baviti s još većom predanošću nastojeći marljivim i odgovornim radom pridonijeti boljitku medicinske znanosti.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	1
3. DIJABETIČKA RETINOPATIJA.....	1
3.1. DEFINICIJA DIJABETIČKE RETINOPATIJE.....	2
3.2. PATOGENEZA DIJABETIČKE RETINOPATIJE.....	2
3.3. KLASIFIKACIJA DIJABETIČKE RETINOPATIJE.....	3
3.4. DIJAGNOSTIČKA OBRADA.....	6
3.5. PREVENCIJA DIJABETIČKE RETINOPATIJE.....	8
3.6. LIJEČENJE BOLESNIKA S DR-OM.....	9
3.6.1. ANTI-ANGIOGENA TERAPIJA.....	10
3.6.2. LASERSKA TERAPIJA.....	10
3.6.3. PROTUUPALNA TERAPIJA.....	12
3.6.4. VITREKTOMIJA.....	12
3.6.5. PRIMJENA METODA LIJEČENJA OVISNO O STADIJU BOLESTI.....	13

4. PRINCIPALI PROBIRA I CILJ PROBIRA.....	14
5. KREIRANJE UČINKOVITOG PROBIRA DR-A.....	15
5.1.VRSTA KORIŠTENOG TESTA.....	15
5.2.UČESTALOST PROVOĐENJA PROBIRA.....	17
5.3.ALGORITAM PROBIRA.....	18
5.4.PREPORUČENI PRAG UPUĆIVANJA PACIJENTA.....	19
5.5.NOVE TEHNOLOGIJE U PROBIRU DR-A.....	21
6. PROBIR U DRŽAVAMA EU-A.....	23
6.1. PROBIR U ŠVEDSKOJ.....	23
6.2. PROBIR U MAĐARSKOJ.....	22
6.3. PROBIR U IRSKOJ.....	24
6.4. PROBIR U DANSKOJ.....	25
6.5. PROBIR U PORTUGALU.....	25
6.6. PROBIR U FINSKOJ.....	26
6.7. PROBIR U SLOVENIJI.....	26
7. PROBIR U ZEMLJAMA EUROPE IZVAN EU.....	27
7.1. PROBIR U UJEDINJENOM KRALJEVSTVU.....	27
7.1.1. PROBIR U ENGLESKOJ.....	27
7.1.2. PROBIR U ŠKOTSKOJ.....	28
7.2. PROBIR U NORVEŠKOJ.....	39
8. RASPRAVA.....	29
9. ZAKLJUČCI.....	32
10. SAŽETAK.....	32

11. SUMMARY.....	33
12. LITERATURA.....	35
13. ŽIVOTOPIS.....	41

## POPIS SKRAĆENICA I KRATICA

DR – dijabetička retinopatija

FA – fluoresceinska angiografija

IGF-1 – *eng. insulin-like growth factor-1*, faktor rasta sličan inzulinu-1

DM – *eng. Diabetes mellitus*, šećerna bolest

DME – dijabetički makularni edem

EMA – *eng. European Medicines Agency*, Europska agencija za lijekove

FDA- *eng. U.S. Food and Drug Administration*, Američka agencija za hranu i lijekove

ME – makularni edem

NPDR – neproliferacijska dijabetička retinopatija

OCT – optička koherentna tomografija

OCTA – optička koherentna tomografija i angiografija

PDR – proliferacijska dijabetička retinopatija

VEGF – *eng. vascular endothelial growth factor*, vaskularni endotelni čimbenik rasta



## 1. UVOD

Dijabetička retinopatija (DR) učestala je kronična komplikacija šećerne bolesti (DM) koja zahvaća male krvne žile i glavni je razlog gubitka vida u starijih osoba. Razvoj dijabetičke retinopatije najviše je povezan s duljinom trajanja šećerne bolesti te stupnjem regulacije glukoze u krvi. Prisutna je u trećine osoba s dijabetesom, a štetni učinci na vid mogu se spriječiti ranim otkrivanjem putem probira i pravovremenim liječenjem. DR je uglavnom uzrokovana učinkom kronične hiperglikemije na krvne žile mrežnice. Napredovanje bolesti se može usporiti kontrolom glukoze u krvi, krvnog tlaka i povišenih lipida. Probir bolesnika s dijabetičkom retinopatijom može otkriti rane promjene na mrežnici tako da se liječenje može primijeniti prije utjecaja bolesti na vid. (1).

## 2. SVRHA RADA

Cilj rada je pobliže objasniti program probira DR-a te kako se navedeni primjenjuje različitim državama Europske Unije (EU), ali i europskih država izvan EU-a. U svrhu boljeg upoznavanja s tematikom najprije ćemo objasniti ključne odrednice DR: definiciju, patogenezu, klasifikaciju, dijagnostičku obradu, prevenciju te liječenje. U nastavku ćemo detaljnije objasniti principe probira i njihovu primjenjivost DR-a te u konačnici opisati postojeće programe u pojedinim državama. (2).

### 3. DIJABETIČKA RETINOPATIJA

#### 3.1. DEFINICIJA DIJABETIČKE RETINOPATIJE

Dijabetička retinopatija (DR) je mikrovaskularni poremećaj koji nastaje zbog dugotrajnih učinaka DM-a. To je najčešća mikrovaskularna kronična komplikacija te bolesti. DR može dovesti do oštećenja mrežnice što može ugroziti vid i posljedično uzrokovati sljepoću. Upravo rano otkrivanje i pravovremeno liječenje ključni su načini za sprječavanje razvoja sljepoće uzrokovane dijabetičkom retinopatijom. (1, 2).

#### 3.2. PATOGENEZA DIJABETIČKE RETINOPATIJE

DR nastaje prvenstveno zbog kronične hiperglikemije koja oštećuje tkivo mrežnice što dovodi do povećane propusnosti kapilara uz začepljenje s posljedičnom ishemijom te neovaskularizacijom. U početnom stadiju bolesti veću ulogu u patogenezi imaju glikacija i aktivacije protein kinaze C, dok u kasnijem stadiju angiogeni faktori VEGF (*eng. vascular endothelial growth factor*, vaskularni endotelni čimbenik rasta) i IGF-1 (*eng. insulin-like growth factor-1*, faktor rasta sličan inzulinu-1) dominiraju u daljnjem razvoju bolesti. (3).

Kronična hiperglikemija uzrokuje strukturne i metaboličke promjene u stanicama mrežnice, krvnom protoku i otporu u krvnim kapilarama mrežnice. Povećava se debljina bazalne membrane kapilare, smanjuje se broj pericita u kapilarama te dolazi do stvaranja mikroaneurizmi. Navedene promjene dovode do ishemije mrežnice i posljedičnog edema. Kasnije dolazi do proliferacije krvnih žila, posljedične trakcije mrežnice i u konačnici do ablacije mrežnice. Nadalje, nastaju retinalne mikrotromboze zbog povećane adhezije leukocita za vaskularni endotel mrežnice što uzrokuje daljnju ishemiju. (4).

Glukoza se u stanicama mrežnice pomoću aldoza reduktaze metabolizira u sorbitol koji kasnije prelazi u fruktozu. Osobe s polimorfizmom gena za aldoza reduktazu imaju veći rizik za razvoj DR zbog većeg nakupljanja sorbitola. Tijekom pretvorbe glukoze u sorbitol NADPH se pretvara u NADP<sup>+</sup> zbog čega pada koncentracija NADPH i u konačnici dolazi do oksidativnog stresa. Navedeno dovodi do akumulacije sorbitola koja uzrokuje poremećaje u radu Na/K crpke i protein kinaze C. Dokazano je da protein kinaza C ima bitnu ulogu u kontroli aktivnosti VEGF. Prekomjerno nakupljanje sorbitola u stanicama leće dovodi do osmotske neravnoteže u kojoj povećana intracelularna osmolalnost što uzrokuje bubrenje stanica leće. (5).

Čimbenici rasta imaju bitnu ulogu u kasnijem stadiju razvoja dijabetičke retinopatije jer potiču rast novih krvnih žila iz već postojećih. Navedena kompenzacija je neadekvatna i dovodi do daljnjeg razvoja bolesti. Smatra se da neovaskularizaciji najviše doprinose IGF-1 i VEGF. VEGF su podskupina faktora rasta koji djeluje kao signalni protein za angiogenezu (rast krvnih žila iz već postojeće krvožilne mreže) i vaskulogenezu (de novo formiranje embrionalnog krvožilnog sustava). Proizvodnja VEGF-a inducira se kao odgovor na ishemiju ili hipoksiju stanica mrežnice. U pacijenata sa DM-om intenzitet imuno fluorescentnog bojenja VEGF-a i koncentracije VEGF u tekućini staklastog tijela su razmjerni stadiju DR. (1).

### 3.3. KLASIFIKACIJA DIJABETIČKE RETINOPATIJE

DR se može klasificirati u dvije velike skupine: proliferacijska i neproliferacijska. U proliferacijskoj, za razliku od neproliferacijske, dolazi do abnormalne neovaskularizacije i vitrealne hemoragije što je temeljna razlika između dvije navedene skupine. U nastavku se nalazi tablica s klasifikacijom DR i kliničkim nalazima (Tablica 1).

Tablica 1. Klasifikacija DR-a i DME-a. (6).

KLASIFIKACIJA	KLINIČKI NALAZI
<i>Bez očite retinopatije</i>	Bez abnormalnosti
<i>Blaga NPDR</i>	Prisutne samo mikroaneurizme
<i>Umjerena NPDR</i>	Više od jedne mikroaneurizme, ne zadovoljava kriterije za tešku NPDR
<i>Teška NPDR</i>	Bez znakova PDR i jedno od navedenog: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Više od 20 unutarmrežničnih hemoragija u svakom od 4 kvadranta</li> <li>– Definitivna venska zrnca u više od 2 kvadranta</li> <li>– Izražene intraretinalne mikrovaskularne abnormalnosti u više od jednog kvadranta</li> </ul>
<i>PDR</i>	Najmanje jedno od navedenog: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Neovaskularizacije</li> <li>– Vitrealna/preretinalna hemoragija</li> </ul>
<i>Bez očitog ME-a</i>	Bez zadebljanja mrežnice ili tvrdih eksudata na stražnjem polu
<i>Prisutan ME</i>	Prisutno zadebljanje mrežnice ili tvrdih eksudata na stražnjem polu

U neproliferacijskoj DR (NPDR) mogu biti prisutni infarkti u sloju živčanih vlakana (pjege poput vate), tvrdih eksudata, intraretinalnih krvarenja i mikrovaskularnih abnormalnosti uključujući mikroaneurizme prvenstveno u makuli i stražnjem dijelu retine. Gubitak vida u ovoj skupni najčešće je uzrokovan razvojem makularnog edema. NPDR se može klasificirati u blagu, umjerenu i tešku. Ova stratifikacija prvenstveno ukazuje na rizik od prelaska u proliferacijsku retinopatiju, što utječe na razdoblja praćenja i plan liječenja. (5).

Proliferacijski DR (PDR) karakteriziran je prisutnošću neovaskularizacija koje proizlaze iz žila retine i posljedica su neovaskularizacije. Među posljedice neovaskularizacije najbitnije je spomenuti preretinalno krvarenje i krvarenje u staklastom tijelu, naknadnu fibroza i traksijsku ablacija retine. PDR se može razviti iz NPDR kao posljedica progresije bolesti ili se može pojaviti bez postojanja prethodnog NPDR-a. Gubitak vida kod PDR-a može se pojaviti akutno ukoliko krv iz abnormalnih žila dospije u staklasto tijelo i time blokira put svjetlosti do mrežnice. Navedeni gubitak vida je često samo privremen jer se krv često resorbira iz staklastog tijela i vid se spontano razbistri tijekom nekoliko tjedana do mjeseci. Trajni gubitak vida može biti uzrokovan ishemijom makule ili odvajanjem mrežnice. (5).

U visokorizičnom PDR-u mora biti zadovoljen jedan od sljedećih kriterija:

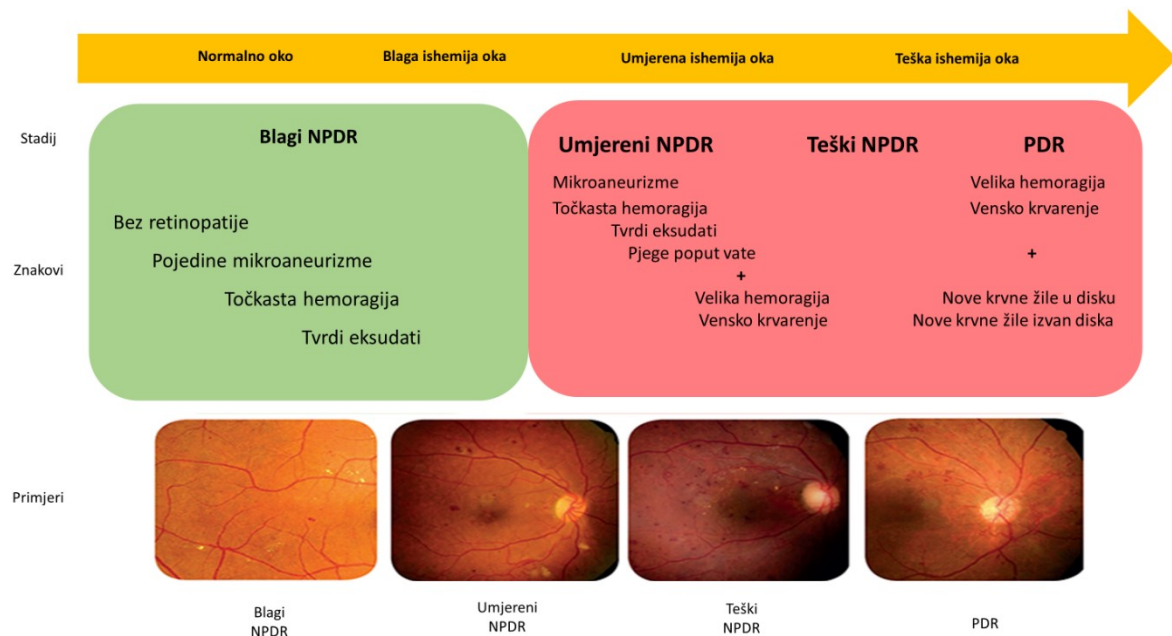
- a) umjerena do teška neovaskularizacija optičkog diska (više od trećine do polovice površine diska),
- b) umjerena do teška neovaskularizacija negdje drugdje na mrežnici (najmanje polovica diska) uz krvarenje u staklastom tijelu ili preretinalno krvarenje i
- c) neovaskularizacija optičkog diska uz krvarenje u staklastom tijelu ili preretinalnu hemoragiju. (7).

Bolesnici s NPDR-om obično su bez simptoma. Ukoliko se razvije PDR, pacijent može imati iznenadni gubitak vida zbog krvarenja u staklastom tijelu. Ako se razvije dijabetički makularni edem (DME) pacijenti mogu imati postupniji gubitak vida. (7).

Dijabetički makularni edem (DME) može biti prisutan u svakoj fazi DR. Definira se kao zadebljanje mrežnice koje nastaje zbog nakupljanja tekućine unutar mrežnice, prvenstveno u unutarnjem i vanjskom mrežastom sloju. Predstavlja najčešći uzrok gubitka vida kod dijabetičara. Može se podijeliti na središnji, gdje je prisutno zadebljanje mrežnice u središnjoj zoni makule, i necentralni. Kod središnjeg DME dolazi do gubitka centralnog vida. DME se otkriva tijekom fizikalnog pregleda i OCT-om. (8).

### 3.4. DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Oftalmoskopija s ili bez proširene zjenice standardni je postupak u svakodnevnoj dijagnostici DR, pri čemu je najraniji klinički znak otkrivanje mikroaneurizme u stražnjem polu. Pregledom fundusa može se potvrditi klinička dijagnoza DR i odrediti njen stupanj. Ključni znakovi kod NPDR-a su mikroaneurizme (vrećasta izbočenja kapilara retine zbog gubitka pericita), mrlje eksudata i krvarenja unutar mrežnice. Oni mogu biti popraćeni mrljom poput vate (male sivo-bijele linearne ili zmijolike lezije u površinskoj retini), intraretinalnim mikrovaskularnim abnormalnosti (prošireni kapilarni ostaci zbog opsežnog zatvaranja kapilarnih mreža između venula i arteriola) i pojavom venskih zrnaca (mjestimične dilatacije retinalnih vena kao posljedica žarišne proliferacije venskih endotelih stanica). PDR karakterizira prisutnost novih žila na optičkom disku ili drugdje (udaljen više od jednog promjera diska od optičkog diska), a u naprednom PDR proliferacija fibroznog tkiva dovodi do opsežnih traksijskih ablacija retine s distorzijom makule. (9).



Slika 1. Klasifikacija stadija DR-a uz nalaze oftalmoskopije (Prilagođeno prema: Rice JC.

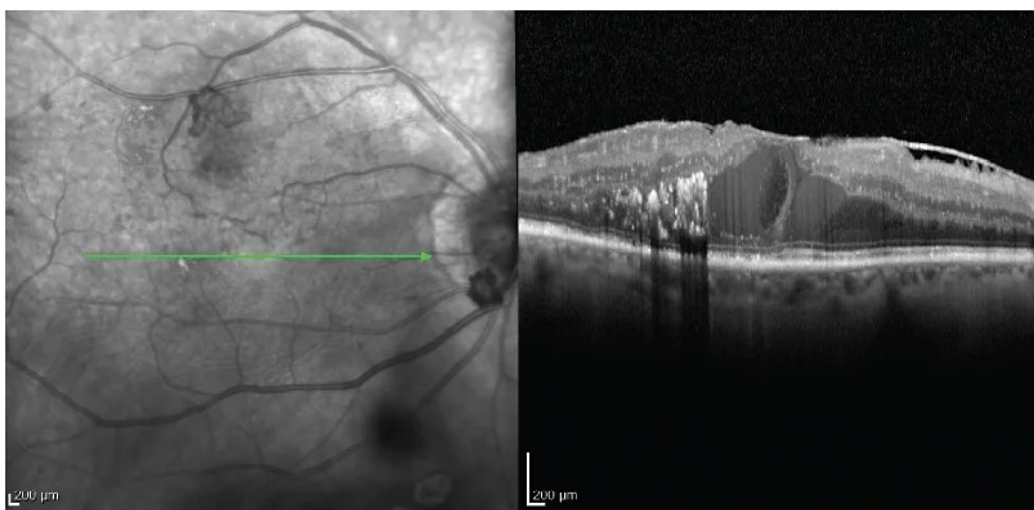
Screening for diabetic retinopathy. Continuing Medical Education, [Internet] 04.2013.

[citirano 15.5.2024.] ISSN 2078-5143; Dostupno na:

<https://www.ajol.info/index.php/cme/article/view/88006>. (10).

Fluoresceinska angiografija (FA) je invazivna i dugotrajna tehnika. Jedna od prednosti je osjetljivost metode za otkrivanje vaskularnih promjena zbog rupture unutarnje i vanjske krvne retinalne barijere tijekom uspostavljene DR. Optička koherentna tomografija (OCT), za razliku od prethodno navedenih metoda, prikazuje slike slojeva retine, žilnice i staklastog gela u visokoj rezoluciji te je postala zlatni standard za dijagnozu, pristup liječenju i prognozu bolesnika s DME. Zbog velike brzine i lakoće dobivanja slike u usporedbi s drugim pretragama, kombinacija OCT-a s retinografijom može povećati osjetljivost dijagnoze DRE kod dijabetičara. (2).

Optička koherentna tomografija i angiografija (OCTA) nova je neinvazivna tehnika a koja koristi oslikavanje pokreta kontrasta za podatke o krvotoku. Dobivene slike su visoke rezolucije te su slične angiografskim slikama. Omogućuje vrlo detaljan prikaz retinalne krvožilne mreže te time točno ocrtavanje fovealne avaskularne zone i otkrivanje malih mikrovaskularnih abnormalnosti. Budući da je OCTA brza i neinvazivna može poslužiti kao osjetljiva metoda za otkrivanje ranih promjena u DR. (2).



Slika 2. OCT DME-a. (11).

### 3.5. PREVENCIJA DIJABETIČKE RETINOPATIJE

Liječenje pridruženih kroničnih bolesti u pacijenata s dijabetičkom retinopatijom je ključno za prevenciju gubitka vida. U pacijenata s dijabetesom je posebice bitna kontrola koncentracije glukoze i lipida u krvi te arterijskog krvnog tlaka.

Aдекватna kontrola glikemije predstavlja primarnu mjeru prevencije u osoba s dijabetičkom retinopatijom. Hiperglikemija predstavlja temelj za razvoj dijabetičke retinopatije. Smanjenje HbA1C pridonosi smanjenju težine i razvoja dijabetičke retinopatije. Dobra kontrola



arterijskog krvnog tlaka smanjuje incidenciju dijabetičke retinopatije te smanjuje težinu i progresiju bolesti. Za kontrolu hiperlipidemije preporučuju se statini za koje nije dokazano da izravno utječu na težinu i progresiju dijabetičke retinopatije, ali preveniraju aterosklerotsku koronarnu vaskularnu bolest u pacijenata s dijabetesom. (12).

Svakodnevna tjelovježba i zdrav način života smanjuju brzinu progresije DR-a. Nužan je oprez kod aktivnosti poput ronjenja koje mogu rezultirati Valsalvnim manevrom te time povećati rizik za razvoj hemoragije staklovine u pacijenata s nestabilnom proliferacijskom retinopatijom. Opstruktivna apneja u snu utječe na razvoj dijabetičke retinopatije te ju je stoga potrebno pravovremeno dijagnosticirati i adekvatno liječiti. Redukcija volumena tekućine u tijelu pomoću peritonejske dijalize ili hemodijalize u pacijenta s kroničnom bubrežnom bolešću smanjuje rizik za razvoj dijabetičke retinopatije. (13).

Ishemija je bitan patofiziološki čimbenik koja dovodi do oftalmoloških komplikacija u dijabetesu. Studije su pokazale da acetilsalicilna kiselina kao prevencija ishemije nema ni štetne ni pozitivne učinke u pacijenata s dijabetičkom retinopatijom, stoga ne postoje oftalmološke kontraindikacije za njeno korištenje. (13).

### 3.6. LIJEČENJE BOLESNIKA S DR-OM

Terapija za dijabetičku retinopatiju može se podijeliti na anti-angiogenu, protuupalnu, lasersku i ostale načine liječenja.

#### 3.6.1 ANTI-ANGIOGENA TERAPIJA

U ovoj vrsti terapije koriste se većinom anti-VEGF lijekovi koji su značajno poboljšali prognozu bolesnika s dijabetičkom retinopatijom.

Anti-VEGF lijekovi su protutijela koja blokiraju učinak VEGF molekule na VEGF receptore endotelnih stanica i time sprječavaju povećanje propusnosti krvnih žila mrežnice i vaskularizaciju. Anti-VEGF lijekovi se administriraju intravitrealnom injekcijom čime se osigurava dovoljna koncentracija lijeka u oku. FDA (*eng. U.S. Food and Drug Administration*, Američka agencija za hranu i lijekove) i EMA (*eng. European Medicines Agency*, Europska agencija za lijekove) odobrila su tri lijeka iz ove skupine za liječenje bolesnika s DR-om: ranibizumab i aflibercept koji se primjenjuju u intravitrealnom obliku. Za DME uz dva prethodno navedena odobren je i brolucizumab koji se isto koristi u intravitrealnom obliku. (14).

Nuspojave VEGF inhibitora uključuju prolazno povećanje intraokularnog tlaka, infektivni endoftalmitis povezan s intravitrealnom injekcijom i rijetki retinalni vaskulitis. Zbog kratkog poluživota anti-VEGF lijekove potrebno je primjenjivati kao mjesečne ili dvomjesečne injekcije kako bi se osigurala učinkovitost terapije. Kod slabog ili nepotpunog odgovora očiju na anti-VEGF terapiju može se dodati žarišna laserska fotokoagulacija anti-VEGF terapiji. (15).

### 3.6.2. LASERSKA TERAPIJA

Laserska fotokoagulacija je bila zlatni standard za liječenje bolesnika s PDE-om i DME-om prije pojave anti-VEGF terapije. U ovoj metodi liječenja koriste se valovi koji prolaze kroz očni medij i apsorbira ih pigmentni sloj mrežnice koji se nalazi ispod prozirne mrežnice. Time se stvaraju žarišne opekline koje zahvaćaju tkivo mrežnice. Može se podijeliti na dvije podskupine: fokalna (laser se primjenjuje na mjestu vaskularnih abnormalnosti) i panretinalna laserska fotokoagulacija (laser obuhvaća srednji i periferni dio retine). Danas se u liječenju DME-a koristi ispodpražni mikropulsni laser koji ne oštećuje tkivo. (16, 17).

#### a) FOKALNA LASERSKA FOTOKOAGULACIJA

Koristi se kao početna terapija kod bolesnika s DME-om koji se ne pridržavaju preporučene terapije. Preporuča se u pacijenata kod kojih je došlo do pogoršanja DME-a, u kojem dolazi do uključivanja središnje makule te kao dodatna terapija za bolesnike koji imaju nepotpuni odgovor ili ne reagiraju na anti-VEGF terapiju. Može se izvesti izravno na mikroaneurizmama ili u području retinalnog edema bez tretiranja specifičnih retinalnih vaskularnih lezija. Mehanizam smanjenja edema nakon laserskog tretmana nije poznat. Mnoga istraživanja navode kao mogući mehanizam djelovanja izravno zatvaranje mikroaneurizmi, smanjenje protoka krvi u retini povezano s smanjenjem retinalnog tkiva te stimulacija pigmentnog epitela mrežnice. (16).

Tretman je bezbolan i traje manje od 10 minuta u lokalnoj anesteziji. Za smanjenje edema potrebno je nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. Laserski tretman se može ponavljati u slučaju zadebljanja retine i curenja zabilježenog OCT-om. Pacijentima s perzistentnim DME-om na OCT-u nakon laserske fotokoagulacije može se preporučiti primjena anti-VEGF terapije. Kombinira se s anti-VEGF terapijom čime se smanjuje broj intravitrealnih anti-VEGF injekcija. Ponekad uzrokuje ožiljke na mrežnici što dovodi do paracentralnih skotoma, blagog središnjeg gubitka vida i smanjenog noćnog vida. (16).

#### b) PANRETINALNA LASERSKA FOTOKOAGULACIJA

Koristi se u proliferacijskoj DR. Zbog veće zahvaćenosti mrežnice laserom i posljedičnih većih oštećenja mrežnice sve se više zamjenjuje fokalnom laserskom fotokoagulacijom. Nuspojave uključuju bol tijekom samog zahvata, prolazno povećanje očnog tlaka, slabiji noćni vid, smanjenje vidne oštine i vidnog polja uz veći rizik od razvoja makularnog edema. Bol tijekom

zahvata ovisi o duljini primjene i intenzitetu lasera te je li pacijent već bio na laserskoj terapiji. (16).

### 3.6.3. PROTUUPALNA TERAPIJA

U protuupalnoj terapiji koriste se intravitrealni kortikosteroidi i to najčešće u slučaju refrakturnog DME na anti-VEGF terapiju. Kortikosteroidi djeluju na velik broj upalnih medijatora koji su uključeni u patogenezu DME među kojima su VEGF, TNF- $\alpha$  i kemokini. Primjenjuju se u obliku intravitrealnih implantata koji djeluju tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Intravitrealni kortikosteroidi povezani s ozbiljnim nuspojavama kao što su glaukom i katarakta te su potrebne daljnje kliničke studije koje će utvrditi njihovu sigurnost i indikacije za primjenu. (18).

### 3.6.4. VITREKTOMIJA

Vitrektomija operacijski je zahvat na oku pomoću kojeg se uklanja staklovina iz očne jabučice. Preporuča u pacijenata koji imaju DME refraktoran na anti-VEGF terapiju i lasersku fotokoagulaciju te ako je dokazana trakcija mrežnice staklastima tijelom. Koristi se u progresivnom stadiju bolesti kada dolazi do krvarenja u staklastom tijelu koje se ne povlači spontano nakon tri do četiri tjedna. Postoperacijske komplikacije uključuju krvarenje, defekte rožnice, endoftalmitis, neovaskularizaciju šarenice i kuta stvaranje katarakte, ablaciju mrežnice, endoftalmitis te neovaskularizaciju šarenice. Kao konkomitantna terapija vitrektomiji koristi se bevacizumab iz skupine anti-VEGF lijekova jer se time smanjuje učestalost i težina postoperacijskih komplikacija. (19).

### 3.6.5. PRIMJENA METODA LIJEČENJA S OBZIROM NA STADIJ BOLESTI

U teškoj NPDR s velikim neprefuzijskim zonama retine na fluoresceinskoj angiografiji preporuča se panretinalna laserska fotokoagulacija. U većini slučajeva u ovom stadiju bolesti

liječenje još nije potrebno osim ako nije prisutan i DME čije je liječenje navedeno u daljnjem tekstu. (14-19).

U PDR se najčešće koristi kombinacija panretinalne laserske fotokoagulacije i anti-VEGF terapije. Anti-VEGF terapija se koristi za stabilizaciju bolesti do primjene panretinalne laserske fotokoagulacije, pospješuje lasersku fotokoagulaciju i smanjuje potrebu za njenim daljnjim korištenjem. (14-19).

Kako je već naglašeno DME se može pojaviti u bilo kojem stadiju DR. S obzirom na primjenu terapije DME se može podijeliti na DME s ili bez gubitka oštine vida. U DME bez gubitka oštine vida rutinska profilaktička terapija se ne preporučuje. Kod DME s gubitkom oštine vida kao početna terapija se preporučuje primjena anti-VEGF, dok se fokalna laserska fotokoagulacija preporuča u nesuradljivih pacijenata. Vitrektomija se primjenjuje od krvarenja u staklastom tijelu koje ne prolazi nakon tri do četiri tjedna, refraktornog DME i trakcije mrežnice staklastim tijelom. (14-19).

#### 4. PRINCIPI PROBIRA I CILJ PROBIRA

Godine 1968. Wilson i Jungner odredili su 10 principa koji moraju biti zadovoljeni da probir na određeno stanje bio učinkovit u svojoj primjeni:

1. Stanje koje se traži trebalo bi biti važan zdravstveni problem,
2. Potrebno je istražiti prirodni tijek stanja što uključuje razvoj od latentne do ustanovljene bolesti,
3. Trebao bi postojati prepoznatljiv latentni ili rani simptomatski stadij,

4. Trebao bi postojati odgovarajući test ili pregled,
5. Nužna je populacijska prihvatljivost testa,
6. Neophodna je usuglašena politika kojom se definira koga je potrebno liječiti kao pacijenta,
7. Trebalo bi postojati prihvaćeno liječenje za pacijente s dijagnosticiranom bolešću,
8. Objekti za dijagnozu i terapiju trebaju biti dostupni,
9. Rashodi pronalaženja slučaja (uključujući dijagnozu i liječenje pacijenata s dijagnosticiranom bolešću) trebaju biti ekonomski balansirani s obzirom na moguće izdatke za cjelovitu medicinsku skrb i
10. Pronalaženje slučajeva trebao bi biti stalan proces, a ne projekt „jednom zauvijek“ (20).

U nastavku ćemo razmotriti 10 navedenih principa i dokazati da probir na dijabetičku retinopatiju zadovoljava sve naveden principe.

Cilj sustavnog probira na dijabetičku retinopatiju je smanjiti rizik slabljenja vida i sljepoće među asimptomatskim pacijentima s dijabetesom. Navedeno se postiže ranom dijagnozom i pravovremenim liječenjem prije nego DR dovede do oštećenja vida. Pacijenti s već dijagnosticiranom dijabetičkom retinopatijom s pogoršanjem kvalitete vida trebali bi se javiti svom liječniku bez uključivanja u sustav probira.

## 5. KREIRANJE UČINKOVITOG PROBIRA DR-A

Čimbenici koji definiraju bitne aspekte probira na dijabetičku retinopatiju vrsta testa ili testova koje treba koristiti za probir, koliko često osobe s dijabetesom trebaju biti pregledane, korištenje algoritma za povećanje učinkovitosti i odlučivanje o preporučenom pragu.

### 5.1. VRSTA KORIŠTENOG TESTA

Prilikom procjene prikladnosti za korištenje testa u probiru bitno je procijeniti osjetljivost (sposobnost testa da otkrije bolest, ako je prisutna) i specifičnost (sposobnost testa da otkrije da je pacijent zdrav, ako nema bolesti). Također, potrebno je posebno razmotriti i druge čimbenike poput troška i praktičnosti korištenja testa. Testovi koji se mogu koristiti su sljedeći:

#### 1. OFTALMOSKOPIJA

Izravna oftalmoskopija je mobilna metoda koja nije skupa i ne zahtjeva posebne vještine za uporabu. Prije uporabe potrebno je učiniti dilataciju pupile, može se pregledati samo malo polje mrežnice, ima malu osjetljivost jer i iskusni liječnik u određenim situacijama teško vidi male mikrovaskularne abnormalnosti te se kasnije ne može revidirati pretraga. (21).

Neizravna oftalmoskopija je mobilna i jeftina metoda kojom se može pregledati veliko polje mrežnice. Nedostatci uključuju potrebnu dilataciju pupile, a iskusni liječnik u određenim situacijama teško vidi male mikrovaskularne abnormalnosti i kasnije se ne može revidirati pretraga. Liječnici specijalisti mogu pomoću digitalne oftalmoskopije pregledati digitalne slike s velikih udaljenosti. Dostupnost digitalne oftalmoskopije koju očitavaju specijalisti putem telemedicine može poboljšati program probira u područjima s nedostatkom oftalmologa. (21).

## 2. BIOMIKROSKOP

Predstavlja zlatni standard u edukaciji liječnika u pregledu mrežnice. Njime se može pregledati veliko polje mrežnice i dostupne su mobilne verzije. Moguće je fotografirati nalaze i ima veću efikasnost pri dilatiranoj pupili od prethodne dvije metode. Navedena metoda je relativno skupa te zahtjeva dilataciju pupile i posebne leće. (21).

## 3. OPTIČKA KOHERENTNA TOMOGRAFIJA (OCT)

Predstavlja jedan od najboljih načina za dijagnosticiranje DME. Uz navedenu metodu potrebno je koristiti retinalnu fotografiju ili biomikroskop kako bi se sa sigurnošću mogla dijagnosticirati DR. Jedna od nedostataka OCT-a je velika cijena. (21).

## 4. RETINALNA FOTOGRAFIJA

Omogućuje primjereno polje mrežnice dostupno za pregled i povezana je za računalo čime se slike dobivene tijekom pregleda mogu dugoročno pohraniti. Uređaji za retinalnu fotografiju su mobilni čime se omogućuje šira dostupnost na različitim mjestima u većem vremenskom razmaku. Navedena metoda čini nalaze objektivnima i više liječnika se može konzultirati u postavljanju dijagnoze. Slikanje traje 15 do 20 minuta te se može koristiti za edukaciju pacijenta i promociju zdravlja. (21).

U pacijenata s zamućenjima u leći, poput katarakte, teško se može dobiti kvalitetna slika stoga je probir potrebno ponoviti nekom od drugih metoda, poput biomikroskopa. Spomenuta metoda ima visoku cijenu. Retinalna fotografija može biti midrijatična ili ne-midrijatična. Ne-midrijatične kamere ne zahtijevaju dilataciju pupile, ali zahtijevaju taman prostor. Kod midrijatičnih kamera potrebna je dilatacija pupile koja u sljedećih nekoliko sati može uzrokovati mutan vid. (21).



Razvoj umjetne inteligencije mogao bi pojednostaviti očitavanja slika dobivenih retinalnom fotografijom. Automatizirana procjena digitalnih slika mrežnice koristi računalni program sa sposobnošću ažuriranja parametara za otkrivanje DR. Svi trenutni uređaji zahtijevaju osobu za dobivanje slika, a algoritmi umjetne inteligencije za sada ograničeni su na upotrebu u očima koje prethodno nisu dijagnosticirane DR-om. (22).

## 5.2. UČESTALOST PROVOĐENJA PROBIRA

Učestalost budućih kontrolnih pregleda nakon postavljene dijagnoze DR-a potrebno je individualizirati ovisno o kontroli glikemije, stupnju ili progresiji retinopatije. Druge bolesti oka koje su česte u osoba s dijabetesom, poput katarakte i glaukoma, povećavaju potrebu za većom učestalošću pregleda. Optimalni interval uravnotežit će rizike za pojedine pacijente te isplativost i pristupačnost programa probira. Uzimajući u obzir brzinu progresije DR-a interval ili učestalost ponovnog probira bi trebao trajati između jedne i dvije godine. (23).

## 5.3. ALGORITAM PROBIRA

Neorganizirani, ali redoviti očni pregledi za osobe s dijabetesom učinkoviti su ako su redoviti te se prate i upućuju na daljnje liječenje kada je to potrebno. Nedostatak sustavnog pristupa može dovesti do toga da neki pacijenti s dijabetesom ne dobivaju uvijek pravodobnu skrb za oči koja im je potrebna i tako se propušta prilika za sprječavanje daljnjeg oštećenja vida i sljepoće. (24).

U nastavku ćemo objasniti korake u standardnog algoritma za probir:

## 1. ODREĐIVANJE POPULACIJE POGODNE ZA PROBIR

Stvaranje registra osoba koje boluju od šećerne bolesti jedan je od najbitnijih preduvjeta za kvalitetan probir jer se time omogućuje sveukupna pokrivenost ciljne populacije. (24).

## 2. POZIV I INFORMIRANJE

Pacijenti s dijabetesom bi se trebali pozivati na očni pregled u pravilnim vremenskim intervalima pomoću sustava poziv – podsjetnik. Pacijenti bi trebali dobiti informacije o rizicima DR-a kako bi mogli donijeti informiranu odluku za pristupanje probiru. Time bi se povećao odaziv na program ranog otkrivanja DR-a. (24).

## 3. TESTIRANJE

U prethodnom odlomku smo objasnili prednosti i nedostatke pojedinih dijagnostičkih metoda koje bi se mogle razmotriti u programu probira. (24).

## 4. DALJNJE UPUĆIVANJE PACIJENATA

Pacijenti moraju odbiti rezultate očnog pregleda čime ih se potiče na ponovni dolazak na pregled i aktivno sudjelovanje u praćenju svojeg očnog zdravlja. Pacijenti koji su pozitivni na probirni test trebali bi se uputiti na daljnje pretrage za potvrdu dijagnoze te je u tom slučaju ključno započeti liječenje što prije. (24).

## 5. DIJAGNOZA

Točna dijagnoza je ključan preduvjet u pravovremenom i adekvatnom liječenju. Potvrdu pretragu nakon pozitivnog probirnog testa treba učiniti što prije kako bi se povećala suradljivost pacijenta te time smanjila anksioznost i stres. (24).

## 6. LIJEČENJE I PRAĆENJE

Program probira ima smisla jedino ako postoji adekvatno liječenje za bolest koja se probirom otkriva. Isto tako bitno je kreirati program probira s dostupnim kapacitetima za liječenje svih pacijenata koji su pozitivni na probiru. (24).

## 7. IZVIJESTITI O ISHODIMA

Bitno je bilježiti ishode o programu probira jer se time mogu evaluirati moguće greške tijekom probira koje se kasnije mogu ispraviti. (24).

### 5.4. PREPORUČENI PRAG UPUĆIVANJA PACIJENTA

Kod bolesnika s DR-om bitno je započeti liječenje prije nego što bolest prijeđe u proliferacijski stadij (PDR) ili uznapredovali DME tako da se prevenira oštećenje vida. Stupanj bolesti pri kojem se pacijenti upućuju u program probira naziva se prag upućivanja. Pacijenti koji su podvrgnuti probiru i za koje se utvrdi da imaju navedeni ili teži stadij bolesti su pozitivni na probiru. Pacijenti koji nemaju ovu težinu bolesti nazivaju se negativnim pregledom. (25).

Brzina progresije od blage do uznapredovale bolesti može varirati među pacijentima, tako da se pacijenti s potvrđenom dijagnozom često drže pod nadzorom oftalmologa koji ih procjenjuje nakon tri ili šest mjeseci prije odluke o korištenju laserskog tretmana, anti-VEGF terapije ili nekog drugog načina liječenja. (25).

Težina bolesti koja je postavljena za prag upućivanja može se razlikovati među pojedinim zemljama. Postavljanje niskog praga upućivanja na pregled, kao što je blaga NPDR, može dovesti do toga da mnogi pacijenti budu pod oftalmološkim nadzorom, povećavajući rizik od preopterećenja zdravstvenog sustava. „Visoki” prag upućivanja (kao što je teški NDPR) može

značiti manji broj pacijenata pod nadzorom, ali rizik kasnijeg otkrivanja osoba s uznapređovalom bolešću. Navedeni rizici bi se trebali uravnotežiti kako bi program probira bio učinkovit. Treba se voditi smjernicama utemeljenim na dokazima i surađivati s kliničarima kako bi se dogovorili odgovarajući pragovi upućivanja na program probira. (26).

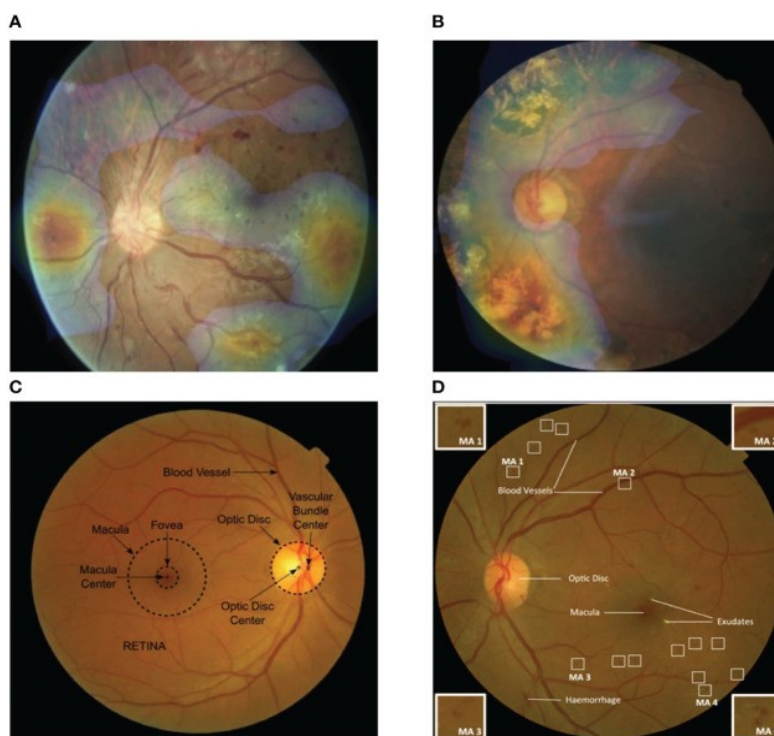
Preporučuje se da se odrasli pacijenti upute na pregled oftalmologa ubrzo nakon prvotne dijagnoze DM-a tipa 2. Tip 2 šećerne bolesti je asimptomatska i većina pacijenata u trenutku dijagnoze već ima razvijenu bolest s kroničnim komplikacijama, među koje se ubraja i DR. Pacijenti sa DM-om tipa 1 nakon prvotne dijagnoze dijabetesa trebali bi ići na pregled oftalmologa unutar 5 godina. Za razliku od tipa 2, tip 1 šećerne bolesti prisutan je mlađoj populaciji te je potrebno dulje vrijeme za razvoj težeg oblika bolesti. (27).

#### 5.5. NOVE TEHNOLOGIJE U PROBIRU DR-A

Pri kreiranju probira moraju se koristiti najnoviji provjereni dokazi i planirati program koji može odgovoriti na novu tehnologiju i nepredvidive situacije. Razvijaju se nove vrste tehnologija, poput automatiziranih sustava za ocjenjivanje slika i ručnih kamera koje zajedno s tehnikama probira DR-a mogu ponuditi nove metode probira u budućnosti. Nove tehnologije, kao što je teleoftalmologija za daljinsko ocjenjivanje, skeniranje konfokalne oftalmologije ručnim mobilnim uređajima s ultraširokim poljem snimanja mijenjaju način provođenja probira i poboljšavaju isplativost. (28)

Probir bolesnika s DR-om imat će koristi od daljnjeg razvoja u području umjetne inteligencije, poput tehnologije za snimanje i analizu slike, nudeći mogućnosti poboljšanja kvalitete i analize slike. Uz trenutno korištene kriterije za ocjenjivanje težine DR, analiza žila mrežnice mogla bi pružiti poboljšano razumijevanje kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog

rizika za razvoj komplikacija DM-a. Razvoj računalnih programa za automatiziranu analizu slika mrežnice temeljeno na umjetnoj inteligenciji omogućit će razvoj novih programa koji će na temelju strukture i stanja mrežnice moći definirati kardiovaskularni rizik kod osoba sa DM-om. (29).



Slika 3. Primjena umjetne inteligencije na retinalnoj fotografiji u probiru DR-a (30).

Umjetna inteligencija se može koristiti u svim metodama za probir bolesnika s DR-om te se način obrade podataka pomoću računalnog programa razlikuje ovisno o tome koja se vrsta dijagnostičkog testa koristi. Na slici 3. vide se automatski generirane značajke vizualizacijom retinalne fotografije pomoću umjetne inteligencije. Na slikama 3A i 3B toplinska karta fundusa prekriva snimku fundusa. Na slici 3A vide se patološka područja u temporalnom i nazalnom kvadrantu, a na slici 3B patološka područja se nalaze u gornjem i donjem lijevom kvadrantu. Na slici 3C označeni su automatski anatomske strukture za orijentaciju u retini. Na slici 3D prikazane

su patološke strukture poput krvarenja, mikroaneurizmi i eksudata. Na slici 3D se nalaze slikovne mrlje u četiri kuta koje prikazuju značajke promjena mikroaneurizme koje se otkrivene pomoću umjetne inteligencije (AI). (30).

## 6. PROBIR U DRŽAVAMA EU

U nastavku slijedi kratak sažetak zemalja Europske Unije koje su uvele, imaju u planu uvođenje organiziranog probira DR-a ili su poduzele bitne preduvjete za uvođenje probira DR-a.

### 6.1. PROBIR U ŠVEDSKOJ

Probir bolesnika s DR-om se u Švedskoj provodi na razini jedinica područne samouprave. Regionalne jedinice odgovorne su za pružanje lokalne zdravstvene zaštite u svojem području, uključujući programe probira bolesnika s dijabetičkom retinopatijom. Švedska je uspostavila radnu skupinu za suradnju koja uključuje predstavnike Švedskog društva za retinu, Švedskog društva za dijabetologiju i Nacionalnog registra dijabetesa. Time se objedinjuju glavne stručne skupine uključene u probir: oftalmolozi, endokrinolozi, liječnici opće medicine i medicinske sestre. Ova suradnja pruža priliku za raspravu i odlučivanje o praksama utemeljenim na dokazima o strane svih relevantnih sudionika. Jedinice područne samouprave odgovorne su za pružanje lokalne zdravstvene zaštite u svojem području, uključujući programe probira za bolesnike s DR-om. (31).

### 6.2. PROBIR U MAĐARSKOJ

Nakon provedenog istraživanja o epidemiologiji sljepoće u Mađarskoj 2014./2015. godine zaključeno je da gubitak vida povezan s dijabetesom nerazmjerno zahvatio stanovništvo. Time se

uvidjelo da postojeći neorganiziran program probira nije dopirao do svih kojima su usluge bile potrebne. Istraživanje je također pokazalo da čak i uz elektronički sustav medicinske evidencije i dovoljnog broja oftalmologa da isključivi fokus na status oka nije se na odgovarajući način bavio potrebama stanovništva. (32).

Kao rezultat toga, Mađarska je osmislila program probira za bolesnike s DR-om koji je dio šire javnozdravstvene inicijative kroz koju se poboljšava prehrana pojedinca, opća dobrobit i tjelesna aktivnost. Navedeni čimbenici smatraju se dijelom cjelovitog pristupa dijabetesu. Pacijenti se pregledavaju u mobilnom kombiju opremljenom digitalnom retinalnom kamerom kako bi mogli biti pregledani u okviru probira DR-a istovremeno uz širu procjenu svog cjelokupnog zdravlja. Sljedeći koraci u programu su pružanje daljnje edukacije o prepoznavanju bolesti i poboljšanje mogućnosti liječenja. (32).

### 6.3. PROBIR U IRSKOJ

Program probira obuhvaća središnji i zapadni dio Republike Irske. Probir se sastoji od oftalmološkog pregleda pomoću biomiskoskopa. U slučaju nezadovoljavajuće kvalitete slike primjenjuje se izravna ili neizravna oftalmoskopija. Program ima vlastitu mrežnu stranicu na kojoj se svaki pacijent može sam prijaviti. Obiteljski liječnici mogu registrirati pacijente, a stalno program prima podatke o većini osoba s dijabetesom iz nacionalnih zdravstvenih baza. Kao metoda probira koriste se dvije fotografije svakog oka digitalnim retinografijom. Prema nalazima koje procijeni oftalmolog, svaki pacijent dobiva obavijest za sljedeći termin. (33).

Irski program probira DR-a održava šest sastanaka godišnje Odbora za osiguranje kvalitete. Jedna od funkcija odbora je pregledati cjelokupnu izvedbu programa u odnosu na nacionalne standarde osiguranja kvalitete. Uspostavljen je standard koji mjeri kvalitetu testa probira

izračunavanjem koliko se digitalnih fotografija mrežnice ne može ocijeniti zbog loše kvalitete slika zbog čega se ne može odrediti stadij bolesti. Smatra se da bi manje od 6,3% pregledanih ljudi trebalo imati sliku loše kvalitete (nerazvrstanu). Program probira sklapa ugovor s dva privatna pružatelja usluga. Proveden je detaljan pregled performansi kod oba pružatelja usluga i zaključeno je da jedan ima višu stopu negradiranih slika. Pružatelj je obaviješten o izvješću i kao rezultat toga proveo je reviziju negradiranih slika, identificirajući nekoliko problema i predlažući rješenja koja su kasnije odobrena. (33).

#### 6.4. PROBIR U DANSKOJ

Danska je uspostavila nacionalni registar za kvalitetu skrbi i upravljanja dijabetesom (Danski registar za dijabetes) čiji je cilj pružiti podatke o svim osobama kojima je dijagnosticiran dijabetes. Registar uključuje Danski registar dijabetesa odraslih, registar za djecu s dijabetesom (DanDiabKids) i registar za dijabetičku retinopatiju (Diabase). Danski registar dijabetesa odraslih stvoren je 2004. prikupljanjem podataka iz segmenta primarne i sekundarne zdravstvene zaštite. Danski registar za dijabetes odraslih prati i ocjenjuje kvalitetu liječenja osoba s dijabetesom. (34).

Diabase prikuplja podatke iz Klinika za oftalmologiju i privatnih oftalmoloških ordinacija za sve pacijente s dijabetesom starijih od 18 godina u pet danskih regija. Podaci sa svakog posjeta probiru elektronički se šalju DiaBase-u. Metoda probira uključuje biomikroskop ili retinalnoj fotografiji ovisno o odluci oftalmologa. Od 2018. do 2019., 99% bolesnika s dijabetesom imalo je barem jedan probir za bolesnike s DR-om u prethodnih pet godina. (34).

U Danskoj postoji nacionalni program probira koji se povodi u bolnicama s centrima za probir ili kod osobnog oftalmologa. Pri probiru se koristi retinalna fotografija uz koju se može



provesti i klinički pregled. Intervali između pojedinih pregleda su individualizirani i planirani prema nacionalnim smjernicama te definirani stadijem DR-a i kontrolom glikemije. (34).

#### 6.5. PROBIR U PORTUGALU

Portugal je uspostavio organizirani program probira DR-a na lokalnoj razini, koji svake godine prati i ocjenjuje Nacionalni program za dijabetes Glavne uprave za zdravstvo. Mjeri se udio ljudi s dijabetesom koji su bili na probiru za DR, pri čemu se tijekom godina bilježi sve veći odaziv. Isto tako navodi se postotak pozitivnih testova probira i broj uputnica za bolnicu, kao i drugi pokazatelji. Ipak, teško je pratiti koliko pregledanih bolesnika prati specijalist, potrebu za liječenjem, dovrši liječenje ili razvije sljepoću. Nacionalni program za dijabetes surađuje s informacijskim stručnjacima na razvoju novih alata u telemedicini za prikupljanje i analizu tih podataka. Portugalsko dijabetološko društvo ima važnu ulogu u programima probira DR-a. Profesionalna udruga pomaže u praćenju, poboljšanju već uspostavljenog programa probira podizanjem svijesti o njegovoj važnosti te sudjelovanjem u reviziji kliničkih smjernica. (35).

U Portugalu postoji 5 podvrsta programa probira DR-a koji su podijeljeni u pet regija. U svim regijama se koristi retinalnu fotografiju i u svima se primjenjuju tehnike telemedicine kojom se slike šalju liječnicima specijalistima na velikim udaljenostima. Dio uređaja je mobilan i nijedan ne zahtjeva dilataciju pupile. U svim regijama pregled provode ortoptičari. Način i procedura slikanja razlikuju se među regijama te dvije regije koriste računalni program za očitavanje dobivenih slika. (35).

„RetmarkerDR“ je računalni program razvijen u Portugalu te se koristi u lokalnom DR probiru nekoliko godina. Implementiran je u već postojeći program probira za DR i provodi se u središnjem Portugalu 2011. Koristi se u preliminarnom razdvajanju pacijenata „s bolešću“ ili „bez

bolesti“, te specijalist oftalmolog kasnije dodatno provjerava podskupinu "s bolešću". RetmarkerDR uspoređuje trenutne slike sa slikama s ranijih pregleda čime utvrđuje je li došlo do progresije bolesti. Može detektirati i brzinu kojom nastaju nove i nestaju stare mikroaneurizme. (35).

## 6.6. PROBIR U FINSKOJ

Finski registar oštećenja vida omogućuje proučavanje i praćenje učestalosti oštećenja vida u Finskoj. Registar služi kao osnova za planiranje preventivnih mjera, liječenja, rehabilitacije te je registracija pacijenta automatska. Također pruža istraživački materijal o oftalmološkim bolestima i oštećenju vida. Metoda probira nije definirana jer svaki oftalmolog može koristiti drugačiji pristup. (33).

Godine 2007. u sjevernoj Finskoj je pokrenut projekt telemedicine za rješavanje velikih razlika u kvaliteti i pristupu probiru bolesnika s DR-om. U projektu je korištena mobilna očna jedinica. Učestalost oštećenja vida zbog dijabetičke retinopatije smanjila se za 86% u okrugu u prvih pet godina projekta, dok je blaži pad od 35% primijećen u cijeloj Finskoj. Korištenje mobilne očne jedinice omogućilo je veliku broj visokokvalitetnih pregleda u navedenim područjima čime se povećao odaziv. (36).

## 6.7. PROBIR U SLOVENIJI

U Nacionalnom programu za kontrolu šećerne bolesti „Mellitus“ 2010-2020, koji je pokrenulo Ministarstvo zdravstva Republike Slovenije, planirani su sistematski pregledi oboljelih od DM i probir za DR. Probir za DR se izvodi u osam Servisnih centara za probir bolesnika s DR-om koji se nalaze u osam gradova diljem Slovenije. Kao probirni test koristi se retinalna fotografija. Oftalmološki tehničar snima najmanje dvije digitalne fotografije mrežnice

širokokutnog polja od 45 stupnjeva za svako oko. Midrijatska digitalna fotografija u 2 polja, jedno polje usmjereno na optički disk, a drugo na makulu, provedena je u svih bolesnika s DM-om. Dodatni nedijabetički klinički nalazi su zabilježeni, kao što je degeneracija makule povezana sa starenjem, katarakta, koroidalni nevus, optička neuropatija sa sumnjom na glaukom ili drugi nedijabetički uzroci retinopatije poput okluzije retinalne vene. (37).

U jednom od centara, koji se nalazi na Klinici za oftalmologiju Univerzitetnog bolničkog centra u Mariboru, probir za DR izvodi se od studenog 2015. godine te je tamo provedeno retrospektivno istraživanje u kojem je sudjelovalo 1428 pacijenata s DM-om. U sklopu istraživanja oftalmolog je pregledao retinalne fotografije kako bi se odredila prisutnost i stadij DR-a. Bez DR-a je bilo 85,2% pacijenata, 12% pacijenata je imalo jedan od stadija DR-a, dok se kod 2,8% pacijenata nije mogao odrediti stadij DR-a na temelju retinalne fotografije. Od svih pregledanih pacijenata sa DM-om, 3,2% je odmah upućeno na Kliniku za oftalmologiju zbog DR-a koji ugrožava vid, a 9% je upućeno oftalmologu na dodatni oftalmološki pregled zbog nejasnih fotografija retine ili dodatnih ne dijabetičkih kliničkih nalaza. (37).

## 7. PROBIR U ZEMLJAMA EUROPE IZVAN EUROPSKE UNIJE

### 7.1. PROBIR U UJEDINJENOM KRALJEVSTVU

#### 7.1.1. PROBIR U ENGLESKOJ

U razdoblju 1990-ih, određena lokalna područja u Engleskoj provodila su probir bolesnika s dijabetičkom retinopatijom za osobe s dijabetesom koristeći biomikroskop, 35 milimetarski film ili polaroidnu fotografiju. Međutim, mnoga područja nisu imala potpuni registar osoba s dijabetesom, koristile su se različiti pragovi upućivanja na probir, a kvaliteta probira znatno je

varirala diljem zemlje. Digitalna retinalna fotografija se počela koristiti uz sklopu probira 1998. godine. Nacionalni odbor za probir 2003. godine je proveo reviziju i preporučio je nacionalni sustavni program probira DR-a koji je uspostavljen 2004. godine. (38).

Sve osobe s dijabetesom u dobi od 12 i više godina pozivaju se na pregled vida najmanje jednom godišnje. Osobe za koje imaju veći rizik od progresije retinopatije, među kojima su trudnice s dijabetesom, mogu se češće pozivati na probir. Engleski program je u procesu produljenja intervala probira za one koji imaju najmanji rizik od retinopatije s 12 na 24 mjeseca na temelju dokaza o progresiji retinopatije u nisko rizičnih pacijenata. Od početka provođenja programa, svako područna jedinica posjeduje registar osoba s dijabetesom koji se redovito ažurira i revidira. Probir obavljaju kvalificirani tehničari koji snimaju mrežnicu u dva polja. Slike se zatim digitalno prenose na središnje mjesto za ocjenjivanje mrežnice od strane stručnjaka. Uspostavljen je sveobuhvatan sustav osiguranja kvalitete, koji uključuje redovitu reviziju slikovnih nalaza. U razdoblju 2018. do 2019. godine program probira je obuhvatio 83% osoba s dijabetesom. U sljedećih sedam godina provedeno je istraživanje koje je dokazalo da DR više nije najčešći uzrok sljepoće u Engleskoj. (38).

#### 7.1.2. PROBIR U ŠKOTSKOJ

U Škotskoj postoji centralizirani program probira DR-a od 2003. godine. Probir se provodi pomoću digitalne retinalne fotografije, a biomikroskop se koristi jedino u slučaju dobivanja nezadovoljavajućih slika. Program se razvijao u skladu s novim dokazima i tehnologijama. Uspostavljen je jedinstveni sustav upravljanja zdravstvenim informacijama koji pohranjuje digitalne slike mrežnice, rezultate pacijenata, demografske podatke pacijenata i pozive, a također prati pacijente kroz tijekom pregleda. Godine 2012. uveden je automatizirani sustav za čitanje svih slika koji se naziva „Autograder“, a koji identificira pacijente s najmanjim rizikom za razvoj DR-

a, čije se slike mogu rutinski pregledati bez daljnje analize. Slike preostalih pacijenata zatim se ručno ocjenjuju. To omogućuje održavanje kvalitete, čineći program probira isplativijim i održivijim. (33, 39).

## 7.2. PROBIR U NORVEŠKOJ

U udaljenim područjima Norveške živi mnogo osoba s dijabetesom koje su daleko od centara s kvalificiranim stručnjacima koji mogu ocijeniti slike mrežnice u sklopu probira. Kako bi se svima poboljšao pristup probiru, Norveška uprava za zdravstvo razvila je sustav u kojem se slike mrežnice snimaju pomoću retinalne fotografije u lokalnim zdravstvenim ustanovama. Slike se zatim pomoću telemedicine prenose u središnje centre gdje stručnjaci mogu interpretirati pet puta više slika nego kao dio očnog pregleda. U Norveškoj postoje dva registra koji služe kao temelj za program probira: Norveški registar dijabetesa za odrasle i Norveški dječji registar za dijabetes. (40).

## 8. RASPRAVA

DR predstavlja veliki rizik za oštećenje vida koje u konačnici dovodi do sljepoće. DR je kronična komplikacija DM-a koja nastaje zbog dugogodišnje neregulirane šećerne bolesti. Pravovremena terapija dovodi do zaustavljanja progresije bolesti i očuvanja vida. Usprkos tome trećina bolesnika sa DM-om razvije DR. Stoga, potrebno je posvetiti se prevenciji i ranom otkrivanju bolesnika u početnom stadiju razvoja DR-a kada je liječenje i najučinkovitije.

DR je veliki javnozdravstveni problem koji u Europi zahvaća skoro milijun ljudi te time povećava učestalost sljepoće. Probir na dijabetičku retinopatiju zadovoljava sve uvjete koji su još 1968. godine odredili Wilson i Jungner. Rano otkrivena bolest se može adekvatno liječiti, najčešće

se koriste anti-VEGF terapija i laserska fotokoagulacija koje imaju najveću učinkovitost i najmanje nuspojava. Latentni stadij DR-a je asimptomatski, ali su prisutne promjene na oku koje su jasno vidljive na oftalmološkim uređajima koji se koriste pri programu probira. Većina zemalja koristi retinalnu fotografiju kao zlatni standard pri probiru jer postoje mobilni uređaji te se slike odmah pohranjuju na računalu. Retinalna fotografija kao i ostali testovi koji se mogu koristiti u programu probira su bezbolni i prihvatljivi pacijentima. Glavna svrha probira je otkriti DR prije prijelaza DR u PDR ili uznapredovali DME jer se time liječenje može započeti prije početka oštećenja vida. Kod otkrivanja bolesti u blagom NPDR stadiju bitno je pratiti pacijenta da ne dođe do razvoj teškog NPDR u kojem se započinje s liječenjem laserskom fotokoagulacijom. Pri prelasku u PDR potrebno je odmah primijeniti anti-VEGF terapiju i lasersku terapiju kako bi se spriječilo moguće oštećenje vida. DME se može pojaviti neovisno o stadiju bolesti te ga je potrebno liječiti ako uzrokuje slabljenje vida anti-VEGF terapijom, a kod nesuradljivih pacijenata fokalnom laserskom fotokoagulacijom.

Mogućnosti zdravstvene skrbi poput pristupačnosti i priuštivosti važni su čimbenici koji određuju kvalitetu i učinkovitost programa probira. Kombinacija novih tehnologija u telemedicini i automatizirane analize slike mrežnice pomoću umjetne inteligencije mogu značajno poboljšati način na koji se pruža skrb očiju u bolesnika s DM-om. Nadalje, primjena novih tehnologija poput korištenja umjetne inteligencije u probiru za DR poboljšat će njegovu isplativost te pomoći u otkrivanju drugih rizičnih čimbenika poput kardiovaskularnog rizika na temelju mikrovaskulature mrežnice. Važno je uspostaviti algoritam i način provođenja probira što predstavlja osnovu za uvođenje probira u određenoj zemlji. Ključno je odrediti koji pacijenti i s kojom težinom kliničke slike trebaju ići na probir. Važno je stalno nadzirati program probira kako bi se ustanovili nedostaci što bi omogućilo buduće unaprjeđenje programa probira.

Nekoliko zemalja EU, među kojima su Engleska, Irska, Škotska i Danska, imaju nacionalne programe probira za DR. Navedene države su prije pokretanja programa probira uvele nacionalne registre osoba s dijabetesom koji se ažuriraju automatski ili podatke unose obiteljski liječnici. Engleska je u početku imala probir na lokalnoj razini koji je onda zamijenjen program na nacionalnoj razini 2004. godine koji je u razdoblju između 2018. i 2019. godine obuhvatio 83% bolesnika s DM-om u Engleskoj čime se promjena u nacionalni program probira pokazala uspješnom. U Škotskoj je uveden automatizirani sustav za očitavanje slike „Autograder“ koji smanjuje vrijeme potrebno pri pregledu i opterećenje liječnika i zdravstvenog sustava pri probiru. U Danskoj postoji Nacionalni registar za dijabetes koji se sastoji od još tri registra među kojima je i Registar za DR čime se provjerava sveobuhvatnost i učinkovitost probira u prevenciji sljepoće. U Irskoj je pomoću Odbora za praćenje u sklopu programa probira uspjelo smanjiti broj nekvalitetnih slika na digitalnoj retinografiji te time povećati isplativost programa. Mađarska je na temelju istraživanja iz 2014/2015. osmislila program kojim se pristupa cjelovitom poboljšanju zdravlja i životnih navika osoba sa šećernom bolešću. Pri probiru se mobilni kombi s digitalnom retinalnom kamerom. Slovenija je uvela probir bolesnika s DR-om od 2010. godine te je istraživanje pokazalo da je navedeni projekt uspješan i učinkovit u prevenciji sljepoće uzrokovane DR-om. Finska je uvela Registar za oštećenje vida koji služi kao osnova za nova istraživanja. Finska i Norveška su uvele telemedicinu u program probira kako bi isti bio dostupan ljudima koji žive u područjima daleko od urbanih središta. U programu probira je bitno angažirati stručna društva u provedbi i osmišljavanju programa probira kao što je učinjeno u Švedskoj i Portugalu. Time se poboljšava kvaliteta i popularizira važnost dolaska pacijenta na pregled.

## 9. ZAKLJUČCI

DR je odlučujući čimbenik u nastanku sljepoće osoba sa šećernom bolešću. Nastanak posljedica DR-a može se spriječiti samo pravovremenom dijagnozom i liječenjem. Napredak dijagnostike i razvoj novih i učinkovitih metoda liječenja čini DR lako liječivom i rano prepoznatljivom komplikacijama šećerne bolesti s velikim mogućnostima kvalitetnog liječenja. Stoga, probir je glavni alat u sprječavanju razvoja DR-a i njegovih komplikacija.

U kreiranje programa probira treba uključiti stručna društva koja skrbe o pacijentima sa šećernom bolešću. Uvođenje novih tehnologija i umjetne inteligencije u program probira može značajno smanjiti troškove probira i omogućiti implementaciju i u područjima sa slabijom dostupnošću zdravstvene skrbi. Stalno praćenje rezultata i načina provedbe mogu ukazati na moguće nedostatke probira koji se mogu ubuduće ispraviti.

## 10. SAŽETAK

Dijabetička retinopatija (DR) je česta kronična mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti. DR dovodi do postupnog gubitka vida i najčešći je uzrok sljepoće u EU. U proliferacijskoj DR su prisutne neovaskularizacije i vitrealna hemoragija. U dijagnostici se koriste oftalmoskopija, OCT, FA, digitalna retinografija i OCTA. U liječenju se najčešće koriste anti-angiogena i laserska terapija.

U probiru za DR zlatnim standardom se smatra retinalna fotografija koja omogućuje pohranjivanje slika na računalo. Smatra se da je najbolji interval između očnih pregleda jedna ili dvije godine. U probir je bitno uvesti digitalne tehnologije i umjetnu inteligenciju.



U Švedskoj postoji probir bolesnika s DR-om na lokalnoj razini. Mađarska je osmislila program za poboljšanje zdravlja osoba sa šećernom bolešću pri čemu se koristi mobilni kombi s digitalnom retinalnom kamerom. U Irskoj se koristi biomikroskop u sklopu probira. Danska je uspostavila Registar za DR nazvan Diabase koji automatski elektronički registrira podatke pregleda. U Portugalu 5 regija zasebno provodi program probira. U Finskoj i Norveškoj uvedeni su projekti telemedicine kojima se olakšava dostupnost probiru. Slovenija je uvela probir bolesnika s DR-om od 2010. godine. Engleska provodi nacionalni program probira od 2004. godine. Škotska je uvela nacionalni program probira od 2003. godine i automatizirani sustav za očitavanje slika digitalne retinografije.

Probir bolesnika s DR-om ima ključnu ulogu u prevenciji i sprječavanju progresije DR-a čime se smanjuje učestalost sljepoće u osoba sa šećernom bolešću. Cilj ovog rada je približiti mogućnosti i prednosti probira DR-a široj akademskoj zajednici kako bi se doprinijelo poboljšanju zdravlja osoba sa šećernom bolešću.

Ključne riječi: dijabetička retinopatija, neovaskularizacija, anti-angiogena terapija, laserska terapija, probir bolesnika s DR-om, retinalna fotografija, mobilni kombi, registar za DR, telemedicina

## 11. SUMMARY

Diabetic retinopathy (DR) is a usual chronic microvascular complication which occurs in diabetes. DR causes gradual visual impairment and is a typical cause of sightlessness in the EU. Neovascularization and vitreal hemorrhage are present in proliferative DR. Ophthalmoscopy,

OCT, FA, digital retinography and OCTA are used in diagnostics. Anti-angiogenic and laser therapy are most often used as treatment.

In screening for DR, retinal photography is considered the gold standard, which allows images to be stored on a computer. It is considered that the best interval between eye examinations is one or two years. It is essential to introduce digital technologies and artificial intelligence into screening.

In Sweden, there is screening for DR at the local level. Hungary has designed a program to raise life quality in patients with diabetes using a mobile van containing digital retinal camera. In Ireland, a biomicroscope is used as part of screening. Denmark has established a Registry for DR called Diabase which automatically electronically registers all examination data. In Portugal, 5 regions carry out a screening program separately. Telemedicine projects have been introduced in Finland and Norway to facilitate access to screening. Slovenia has introduced DR screening since 2010. England has been running a national screening program since 2004. Scotland has introduced a national screening program since 2003, and an automated system for reading digital retinography images has also been introduced.

The screening for DR plays a crucial role in preventing and stopping the progression of DR, thereby reducing the incidence of blindness in diabetic patients. The aim of this work is to bring the possibilities and benefits of DR screening to wider academic community in order to improve the health of patients with diabetes.

Key words: diabetic retinopathy, neovascularization, anti-angiogenic therapy, laser therapy, DR screening, retinal photography, mobile van, DR registry, telemedicine

## 12. LITERATURA

1. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci.* [Internet] 20.06.2018. [citirano 14.5.2024.]; 2018;19(6):1816. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032159/>.
2. Yang Z, Tan TE, Shao Y, Wong TY, Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol (Lausanne).* [Internet] 16.12.2022. [citirano 14.5.2024.]; 2022;13:1079217. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36589807/>
3. Kusahara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy: The Old and the New. *Diabetes Metab J.* [Internet] 10.2018. [citirano 14.5.2024.]; 2018;42(5):364-376. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30362302/>
4. Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17:195.
5. Gardner TW, Davila JR. The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255:1
6. Bastos de Carvalho A, Ware SL, Lei F, et al. Implementation and sustainment of a statewide telemedicine diabetic retinopathy screening network for federally designated safety-net clinics. *PLoS One* 2020; 15:e0241767.
7. Nian S, Lo ACY, Mi Y, et al. Neurovascular unit in diabetic retinopathy: pathophysiological roles and potential therapeutical targets. *Eye Vis (Lond)* 2021; 8:15.

8. Zhang J, Zhang J, Zhang C, Zhang J, Gu L, Luo D, Qiu Q. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. [Internet] 25.10.2022. [citirano 15.5.2024.]; 2022;11(21):3362. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36359761/>
9. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)*. [Internet] 3.2022. [citirano: 15.5.2024.]; 2022; 22(2):112-116. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8966825/>
10. Rice JC. Screening for diabetic retinopathy. *Continuing Medical Education*, [Internet] 04.2013. [citirano 15.5.2024.] ISSN 2078-5143; Dostupno na: <https://www.ajol.info/index.php/cme/article/view/88006>
11. Lee GJ, Bonsen RB. Learning to read retinal OCT. *Ophthalmology management* [Internet] 1.7.2015. [citirano: 16.5.2024.]; Dostupno na: <https://ophthalmologymanagement.com/issues/2015/july/learning-to-read-retinal-oct/>
12. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology* 2014; 121:2443.
13. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and Care of Patients with Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2020; 382:1629.
14. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD007419.

15. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. [Internet] 8.2011. [citirano 17.5.2024.]; 2011;152:266. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3143287/>
16. Lin Z, Deng A, Hou N, Gao L, Zhi X. Advances in targeted retinal photocoagulation in the treatment of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. [Internet] 2.3.2023. [citirano: 19.5.2024.]; 2023;14:1108394. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3143287/>
17. Sabal B, Teper S, Wylęgała E. Subthreshold Micropulse Laser for Diabetic Macular Edema: A Review. *J Clin Med*. [Internet] 29.12.2022. [citirano: 19.5.2024.]; 2022;12(1):274. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9821545/>
18. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2013; 58:291.
19. Kralinger MT, Pedri M, Kralinger F, et al. Long-term outcome after vitrectomy for diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2006; 220:147.
20. Dobrow MJ, Hagens V, Chafe R, Sullivan T, Rabeneck L. Consolidated principles for screening based on a systematic review and consensus process. *CMAJ*. [Internet] 9.4.2018. [citirano: 19.5.2024.]; 2018;190(14):E422-E429. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29632037/>

21. Hutchinson A, McIntosh A, Peters J, O’Keeffe C, Khunti K, Baker R et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy – a systematic review. *Diabet Med.* 2000; 17(7):495–506.
22. Walton OB 4th, Garoon RB, Weng CY, et al. Evaluation of Automated Teleretinal Screening Program for Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134:204
23. Duan D, Kengne AP, Echouffo-Tcheugui JB. Screening for Diabetes and Prediabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* [Internet] 9.2021. [citirano: 20.5.2024.]; 2021;50(3):369-385. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34399951/>
24. Lawrenson JG, Graham-Rowe E, Lorencatto F, Burr J, Bunce C, Francis JJ et al. (2018). Interventions to increase attendance for diabetic retinopathy screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018(1):CD012054
25. Byrne P, Thetford C, Gabbay M, Clarke P, Doncaster E, Harding SP. Personalising screening of sight-threatening diabetic retinopathy – qualitative evidence to inform effective implementation. *BMC Public Health* 2020;20(1):1–12.
26. Jones S, Edwards RT. Diabetic retinopathy screening: a systematic review of the economic evidence. *Diabet Med.* 2010;27(3):249–56.
27. Malone JJ, Morrison AD, Pavan PR, et al. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2001;24:522.
28. Shi L, Wu H, Dong J, et al. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2015;99:823.

29. Salongcay RP, Silva PS. The Role of Teleophthalmology in the Management of Diabetic Retinopathy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7:17.
30. Huang X, Wang H, She C, Feng J, Liu X, Hu X, Chen L, Tao Y. Artificial intelligence promotes the diagnosis and screening of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. [Internet] 29.9.2022. [citirano 23.5.2024.]; 2022;13:946915. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36246896/>
31. Heintz E, Wirehn AB, Peebo BB, Rosenqvist U, Levin LÅ. Prevalence and healthcare costs of diabetic retinopathy: a population-based register study in Sweden. *Diabetologia*. 2010;53(10):2147–54.
32. Németh J, Szabó D, Tóth G, Sándor G, Lukács R, Pék A et al. Feasibility of the rapid assessment of avoidable blindness with diabetic retinopathy module (RAAB+DR) in industrialised countries: challenges and lessons learned in Hungary. *Ophthalmic Epidemiol*. 2018;25(4):273–9.
33. Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P, Hernández C, Scanlon P, Peto T, Simó R. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*. [Internet: 24.5.2024.] 4.2020. [citirano: 26.5.2024.]; 2020;8(4):337-347. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113513/>
34. Thykjær AS, Andersen N, Bek T, Heegaard S, Hajari J et al. Attendance in a national screening program for diabetic retinopathy: a population-based study of 205,970 patients. *Acta Diabetol*. [Internet] 11.2022. [citirano: 27.5.2024.]; 2022;59(11):1493-1503. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35953626/>
35. Pereira AMP, da Silva Laureano RM, de Lima Neto FB. Five regions, five retinopathy screening programmes: a systematic review of how Portugal addresses the challenge.

- BMC Health Serv Res. [Internet] 30.7.2021. [citirano: 27.5.2024.]; 2021;21(1):756.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8325279/>
36. Hautala N, Aikkila R, Korpelainen J, Keskitalo A, Kurikka A, Falck A et al. Marked reductions in visual impairment due to diabetic retinopathy achieved by efficient screening and timely treatment. *Acta Ophthalmologica*; 2014;92:582–7.
37. Gračner T, Screening for diabetic retinopathy – a twelve-month review, *Acta Clin Croat* 2020; 59:424-430
38. Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol.* [Internet] 6.2017. [citirano:28.5.2024.]; 2017;54(6):515-525. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429356/>
39. Healthscotland.scot [Internet]. Diabetic eye screening overview. [ažurirano: 28.03.2022.; citirano: 28.5.2024.] Dostupno na: <https://www.healthscotland.scot/health-topics/screening/diabetic-eye-screening/diabetic-eye-screening-overview>
40. Sauesund ES, Jørstad ØK, Brunborg C, Moe MC, Erke MG, Fosmark DS, Petrovski G. A Pilot Study of Implementing Diabetic Retinopathy Screening in the Oslo Region, Norway: Baseline Results. *Biomedicines.* [Internet] 19.4.2023. [citirano: 28.5.2024.]; 2023;11(4):1222. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37189840/>



### 13. ŽIVOTOPIS

Stjepan Eržen rođen je 29.07.1999. godine u Rijeci. Završio je Osnovnu školu „Gelsi“ i upisao se u Gimnaziju Andrije Mohorovičića Rijeka u prirodoslovno-matematički smjer. Nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci.