

Česká zemědělská univerzita v Praze

Provozně ekonomická fakulta

Katedra informačních technologií



Bakalářská práce

**Analýza faktorů ovlivňujících prevalenci a průběh
diabetické retinopatie**

Daviskiba Eduard

© 2022 ČZU v Praze

ČESKÁ ZEMĚDĚLSKÁ UNIVERZITA V PRAZE

Provozně ekonomická fakulta

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Eduard Daviskiba

Systémové inženýrství a informatika
Informatika

Název práce

Analýza faktorů ovlivňujících prevalenci a průběh diabetické retinopatie

Název anglicky

Analysis of factors influencing the prevalence and course of diabetic retinopathy

Cíle práce

Hlavním cílem práce je provést analýzu vlivu vybraných sociodemografických faktorů na prevalenci a průběh diabetické retinopatie (DR).

Dílčími cíli práce jsou:

- Stanovit faktory, které mají vliv na prevalenci a průběh diabetické retinopatie na základě dostupných studií a konzultací s odborníkem z praxe;
- Definovat a ověřit hypotézy ohledně vlivu vybraných sociodemografických faktorů a délky typického intervalu prohlídek na prevalenci a průběh jednotlivých fází diabetické retinopatie;
- Interpretovat výsledky a formulovat doporučení.

Metodika

Metodika řešení práce je založena na studiu a analýze odborných informačních zdrojů z oblasti screeningu a léčby diabetické retinopatie. Praktická část práce bude obsahovat tvorbu a testování statistického modelu založeného na veřejně dostupných datech. Na základě interpretace výsledků testů budou formulována doporučení.

Doporučený rozsah práce

40-50 stran

Klíčová slova

Diabetická retinopatie, prevalence, faktory, screening, hypotéza, testování.

Doporučené zdroje informací

- LI, Jeany Q., et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *European journal of epidemiology*, 2020, 35.1: 11-23.
- PROKOFYEVA, Elena; ZRENNER, Eberhart. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review. *Ophthalmic research*, 2012, 47.4: 171-188.
- THOMAS, R. L., et al. IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes research and clinical practice*, 2019, 157: 107840.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. *World report on vision*. 2019.

Předběžný termín obhajoby

2021/22 LS – PEF

Vedoucí práce

Ing. Miloš Ulman, Ph.D.

Garantující pracoviště

Katedra informačních technologií

Konzultant

Mgr. Martin Slíva

Elektronicky schváleno dne 9. 8. 2021

doc. Ing. Jiří Vaněk, Ph.D.

Vedoucí katedry

Elektronicky schváleno dne 19. 10. 2021

Ing. Martin Pelikán, Ph.D.

Děkan

V Praze dne 11. 03. 2022

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci "Analýza faktorů ovlivňujících prevalenci a průběh diabetické retinopatie" jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu použitých zdrojů na konci práce. Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 15.03.22

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval svému vedoucímu práce panu Ing. Milošu Ulmanu, Ph.D., především za jeho čas, cenné rady, a hlavně velkou trpělivost. Dále bych chtěl taky poděkovat společnosti Aireen, především panu Janu Hlaváčku a panu Martinu Slívě, kteří mi poskytli potřebné konzultace a podklady. Poděkování si také zaslouží má rodina, která mne ve studiu podporovala.

Analýza faktorů ovlivňujících prevalenci a průběh diabetické retinopatie

Abstrakt

Cílem práce je analýza vlivů různých sociodemografických faktorů na prevalenci a výskyt diabetické retinopatie.

Teoretická část práce začíná popisem diabetu, jeho klasifikací a možnými očními chorobami způsobenými diabetem. Dále popisuje anatomii oka, aby bylo možné pochopit patofyziologii diabetické retinopatie. Následuje kapitola o klasifikaci, léčbě, diagnostice a screeningu diabetické retinopatii.

Praktická část práce je věnována návrhu statistických hypotéz o vlivu některých sociodemografických faktorů na výskyt diabetické retinopatii. Hypotézy jsou otestovány na veřejně dostupných datech pomocí popsaných metod testování. Výsledky byly interpretovány a byla z nich vyvozena doporučení.

Klíčová slova: Diabetická retinopatie, prevalence, faktory, screening, hypotéza, testování

Analysis of factors influencing the prevalence and course of diabetic retinopathy

Abstract

The aim of the study is to analyse the influence of various sociodemographic factors on the prevalence and incidence of diabetic retinopathy.

The theoretical part of the thesis starts with a description of diabetes, its classification and possible eye diseases caused by diabetes. It then describes the anatomy of the eye in order to understand the pathophysiology of diabetic retinopathy. This is followed by a chapter on the classification, treatment, diagnosis and screening of diabetic retinopathy.

The practical part of the thesis is devoted to proposing statistical hypotheses about the influence of some sociodemographic factors on the incidence of diabetic retinopathy. The hypotheses are tested on publicly available data using the described testing methods. The results were interpreted and recommendations were drawn from them.

Keywords: Diabetic retinopathy, prevalence, factors, screening, hypothesis, testing

Obsah

1. Úvod.....	10
2. Cíl práce a metodika	11
3. Teoretická východiska	12
3.1 Diabetes mellitus	12
3.1.1 Diabetes mellitus I. Typu.....	12
3.1.2 Diabetes mellitus II. typu.....	13
3.1.3 Specifické typy diabetu.....	13
3.1.4 Klinické projevy	15
3.1.5 Oční komplikace	15
3.2 Sítňice.....	16
3.2.1 Anatomie.....	16
3.2.2 Cévní systém sítnice	17
3.3 Diabetická retinopatie	18
3.3.1 Epidemiologie	18
3.3.2 Klasifikace	19
3.3.3 Diagnostika diabetické retinopatie.....	20
3.3.4 Léčba.....	21
3.4 Problémy pravidelného DR screeningu	23
3.5 Metody screeningu DR	24
3.6 Zkoumané faktory DR.....	28
3.7 Vliv intervalů prohlídek na prevalenci DR	29
3.8 Shrnutí poznatků	30
4. Vlastní práce	32
4.1 Stanovení hypotéz	32
4.2 Použité metody a data	32
4.2.1 Data	32
4.2.2 Metody	37
4.3 Tvorba statistického modelu	38
4.4 Ověření hypotéz	39
4.4.1 Vliv věku na výskyt DR.....	39
4.4.2 Vliv rasy na výskyt DR.....	43
4.4.3 Pravděpodobnost výskytu diabetické retinopatie je v různých zemích stejná pro každou rasu a věkovou kategorii	47
5. Výsledky a diskuse	50
6. Závěr.....	51
7. Seznam použitých zdrojů	52

Seznam obrázků

Obrázek 1 Topografie foveální oblasti sítnice [41]	16
Obrázek 2 Topografie makulární oblasti [41]	17

Seznam tabulek

Tabulka 1 Stádium DR a frekvence kontrol. Sestaveno dle: [24, 10]	21
Tabulka 2 Porovnání výkonnosti modelu binární klasifikace [44]	28
Tabulka 3 Přehled faktorů a jejich vlivu na prevalenci DR. Zdroj: autor	29
Tabulka 4 Empirické a očekávané četnosti dle věkové kategorie North Caroline, Spojené státy	39
Tabulka 5 Test významnosti rozdílu, North Carolina	39
Tabulka 6 Empirické a očekávané četnosti dle věkové kategorie Čína	40
Tabulka 7 Test významnosti rozdílu, Čína	40
Tabulka 8 Empirické a očekávané četnosti dle věkové kategorie Jižní Indie	41
Tabulka 9 Test významnosti rozdílu, Jižní Indie	41
Tabulka 10 Test významnosti rozdílu, Jižní Indie	41
Tabulka 11 Empirické a očekávané četnosti dle věkové kategorie Spojené arabské emiráty ..	42
Tabulka 12 Test významnosti rozdílu, Spojené arabské emiráty	42
Tabulka 13 Empirické a očekávané četnosti dle věkové kategorie Polsko	42
Tabulka 14 Test významnosti rozdílu, Polsko	43
Tabulka 15 Empirické a očekávané četnosti dle rasy, Gloucestershire UK	43
Tabulka 16 Test významnosti rozdílu, Gloucestershire UK	44
Tabulka 17 Empirické a očekávané četnosti dle rasy, Spojené státy (2005-2006)	44
Tabulka 18 Test významnosti rozdílu, Spojené státy (2005-2006)	44
Tabulka 19 Empirické a očekávané četnosti dle rasy, North Carolina, Spojené státy	45
Tabulka 20 Test významnosti rozdílu, North Carolina, Spojené státy	45
Tabulka 21 Empirické a očekávané četnosti dle rasy, New Zeeland	45
Tabulka 22 Test významnosti rozdílu, New Zeeland	46
Tabulka 23 Empirické a očekávané četnosti dle rasy, Spojené státy (2005-2008)	46
Tabulka 24 Test významnosti rozdílu, Spojené státy (2005-2008)	47
Tabulka 25 Rozdělení dle studii, věková kategorie	47
Tabulka 26 Test významnosti rozdílu, dle věkové kategorie	47
Tabulka 27 Rozdělení dle studii, rasa	48
Tabulka 28 Test významnosti rozdílu, dle rasy	48
Tabulka 29 Porovnání stejných ras. Statistika U 	48

Seznam použitých zkratk

DR – Diabetická retinopatie

DM – Diabetes mellitus

1. Úvod

Diabetes je jednou z největších výzev pro moderní zdravotnické systémy na celém světě. Podle IDF bylo v roce 2015 na světě odhadem 415 milionů dospělých s cukrovkou a do roku 2040 se jejich počet zvýší na 642 milionů, což představuje přibližně 10 % světové dospělé populace ve věku 20 až 79 let. Diabetická retinopatie je považována ve většině zemí za hlavní příčinu slepoty u populace v produktivním věku. Má devastující osobní a socioekonomické důsledky, přestože je potenciálně preventabilní a léčitelná. Diabetická retinopatie dlouhodobě nezpůsobuje žádné subjektivní potíže. Bohužel někteří pacienti přicházejí na kontrolu až ve chvíli, kdy je onemocnění v závažné fázi. Proto je třeba dále zlepšit léčbu, sledování a diagnostiku onemocnění. Výzkum vlivu různých faktorů na vývoj onemocnění může pomoci předpovědět diabetickou retinopatii u osob s vysokým rizikem závažných komplikací.

2. Cíl práce a metodika

Hlavním cílem práce je provést analýzu vlivu vybraných sociodemografických faktorů na prevalenci a průběh diabetické retinopatie (DR).

Díličními cíli práce jsou:

- Stanovit faktory, které mají vliv na prevalenci a průběh diabetické retinopatie na základě dostupných studií a konzultací s odborníkem z praxe;
- Definovat a ověřit hypotézy ohledně vlivu vybraných sociodemografických faktorů a délky typického intervalu prohlídek na prevalenci a průběh jednotlivých fází diabetické retinopatie;
- Interpretovat výsledky a formulovat doporučení.

Metodika řešení práce je založena na studiu a analýze odborných informačních zdrojů z oblasti screeningu a léčby diabetické retinopatie. V praktické části práce jsou formulovány a otestovány hypotézy na základě dat z dostupných studií. Na základě interpretace výsledků testů jsou formulována doporučení.

3. Teoretická východiska

3.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je nehomogenní skupina chronických metabolických onemocnění různé etiologie, jejichž společným jmenovatelem je hyperglykemie. Diabetes vzniká v důsledku poruchy sekrece, účinku inzulínu nebo jejich kombinace, a pak vede k poruše metabolismu cukrů, tuků, minerálů a bílkovin. Dlouhodobě zvýšená hladina glykemie může u diabetiku vést k poškození, dysfunkci nebo selhání řady orgánů, hlavně poškození krevních cév, zraku, nervu a ledvin. [1, 2]

Diabetes mellitus zahrnuje celou řadu zdravotních poruch a odchylek, které se mohou spustit kvůli hyperglykémii. Liší se etiologií, léčbou, sdruženými problémy a prognózou. Nejčastěji se potkáme s hyperglykemií bezpříznakovou, stresovou nebo navozenou léky. Především je potřebné odlišovat diabetes mellitus 1. typu (DM1) od monogenních forem diabetu a diabetu 2. typu (DM2). [3]

3.1.1 Diabetes mellitus I. Typu

Diabetes mellitus 1. typu je chronické autoimunitní onemocnění, které vede k poruše B-buněk pankreatických ostrůvků (absence produkce inzulínu v pankreatu). Nemocný je vždy závislý na léčbě inzulínem. Faktory vedoucí k projevům diabetu 1. typu jsou genetické faktory a vlivy z vnějšího prostředí (negenetické faktory). Každý z uvedených faktorů je cca 50% riziko v rozvoji diabetu 1. typu. Polovinou *genetického rizika* jsou polymorfismy uvnitř komplexu HLA «**H**uman **L**eucocyte **A**ntigen», který je hlavním histokompatibilním systémem (rozsáhlý komplex genů, které determinují povrchové molekuly (antigeny) umístěné v plazmatické membráně buněk). Toto riziko se dá jednoduše vyšetřit – roztříděním populace na ty, kteří mají a nemají riziko dostat dětský DM1 na základě genotypu HLA (riziko, mezi tyto skupiny, se liší až deset tisíckrát). *Negenetické faktory* jsou jednotlivě hodně slabší, ale je jich velké množství. Mezi negenetické faktory patří dietní vlivy, působení stresu, léky a toxické látky, virové infekce, faktory perinatálního období a časného dětství.

Výskyt diabetu 1. typu se extrémně liší mezi jednotlivými populacemi. To je způsobeno různým genetickým pozadím a odlišným seznamem způsobujících diabetu negenetických vlivů. [3]

3.1.2 Diabetes mellitus II. typu

U diabetes mellitus 2. typu dochází k relativnímu nedostatku inzulinu. Tuto formu diabetu představuje 90%-95% osob s diabetem. Zpočátku a často po celý život tyto lidé k přežití nepotřebují léčbu inzulinem. Příčin této formy diabetu je pravděpodobně mnoho. Na vzniku diabetu 2. typu mají vlivy genetické i řada vnějších faktorů. Mezi hlavní vnější faktory patří dieta (nadměrný příjem kalorií, složení stravy), nedostatečná fyzická aktivita, stres a kouření. Genetickými rizikovými faktory jsou pohlaví (častěji vyskytuje u žen s předchozím gestačním diabetem), rasa, věk, obezita, vysoký krevní tlak, výskyt onemocnění DM 2. typu v rodině atd. Tato forma diabetu často zůstává po mnoho let nediagnostikována, protože se hyperglykémie vyvíjí postupně a v dřívějších stádiích často není natolik závažná, aby si pacient všiml nějaký klasický příznak diabetu. [4]

3.1.3 Specifické typy diabetu

K specifickém druhům diabetu patří:

- *Genetické defekty funkce beta-buněk*

Několik forem diabetu je spojeno s monogenetickými poruchami funkce buněk. Tyto formy diabetu jsou často charakterizovány nástupem hyperglykémie v raném věku (obvykle před 25. rokem života). Označují se jako MODY (maturityonset diabetes of the young) a jsou charakterizovány poruchou sekrece inzulinu. Člověk není závislý na léčbě inzulinem, nicméně farmakologická léčba je nutná občas pro udržení optimální kompenzace diabetu. Riziko přenosu diabetu v další generaci na děti je 50 %. [3]

- *Genetické defekty účinku inzulinu*

Metabolické abnormality spojené s mutacemi inzulinového receptoru se mohou pohybovat od hyperinzulinémie a mírné hyperglykémie až po těžký diabetes. Někteří jedinci s těmito mutacemi mohou mít acanthosis nigricans. Ženy mohou být virilizované a mít zvětšené, cystické vaječníky. Na minulosti byl tento syndrom označován jako inzulinová rezistence typu A.

- *Onemocnění endokrinního pankreatu*

Jakýkoli proces, který difúzně poškozuje slinivku břišní může způsobit diabet. K tomu patří pankreatitida, úraz, infekce, pankreatektomie a karcinom pankreatu. V případě rakoviny poškození má být rozsáhlejší, aby došlo ke vzniku diabetu.

- *Endokrinní choroby*

Některé hormony (např. růstový hormon, kortizol, glukagon, adrenalin) působí proti inzulínu. Nadměrné množství těchto hormonů (např. akromegalie, Cushingův syndrom, glukagonom, feochromocytom) může způsobit diabet. K tomu obvykle dochází u jedinců s již existujícími defekty v sekreci inzulínu. Hyperglykémie obvykle odezní po snížení nadbytku hormonů.

- *Diabetes vyvolaný léky nebo chemickými látkami*

Mnoho léků může narušit sekreci inzulínu. Tyto léky samy o sobě nejsou příčinou diabetu, ale mohou ho urychlit u jedinců s inzulínovou rezistencí. Jed na krysy a intravenózní pentamidin, mohou trvale zničit buňky slinivky břišní. Takové reakce na léky jsou naštěstí vzácné. Existuje také mnoho léků a hormonů, které mohou zhoršit účinek inzulínu.

- *Infekce*

Některé viry jsou spojovány s destrukcí buněk. Diabetes se vyskytuje u pacientů s vrozenou zarděnkou, ačkoli většina těchto pacientů má HLA a imunitní markery charakteristické pro diabet 1. typu. Kromě toho se na vyvolání některých případů onemocnění podílejí coxsackievirus B, cytomegalovirus, adenovirus a příušnice.

- *Vzácné formy imunologicky podmíněného diabetu*

Syndrom "Stiff-man" je autoimunitní porucha centrálního nervového systému charakterizované ztuhlostí axiálních svalů s bolestivými křečemi. U každého třetího člověka se vyvine diabet. V minulosti byl tento syndrom označován jako typ B inzulínové rezistence.

- *Ostatní genetické syndromy provázené občas diabetem*

Patří mezi ně chromozomální abnormality Downův syndrom, Klinefelterův syndrom, Turnerův syndrom, Wolframův syndrom, Laurence-Moon-Biedlův syndrom atd.

- *Gestační diabetes mellitus (GDM)*

GDM je definován jako jakýkoli stupeň tolerance glukózy, který byl rozpoznán na začátku nebo během těhotenství. Žena může být nezávislá na léčbě inzulínem, občas stačí jen dieta. Celosvětová prevalence hyperglykémie v těhotenství u žen (20-49 let) byla 16,9 % v roce 2013. Více než 90 % případů hyperglykémie v těhotenství se vyskytuje v zemích s nízkými a středními příjmy. Ke zhoršení glukózové tolerance dochází během těhotenství, ale zejména ve 3. trimestru. [4, 5]

3.1.4 Klinické projevy

Americká diabetologická asociace (ADA) zařadila HbA1c (Hladina glykovaného hemoglobinu) do diagnostických kritérií diabetu. Světová zdravotnická organizace (WHO) používá pro diagnózu diabetu hodnotu HbA1c >6,5 %.

Existují důkazy podporující používání jednohodinového HbA1c jako citlivější metody, která dokáže včas odhalit přechodnou hyperglykémii. WHO a IDF zatím stále doporučují dvouhodinový orální glukózový toleranční test (OGTT) pro zjištění IGT (Porušená glukózová tolerance) a IGF (Zvýšená glykemie nalačno).

U diabetu 1. typu lze v případě přítomnosti příznaků (např. polyurie, polydipsie a nevysvětlitelného úbytku hmotnosti) stanovit diagnózu bez OGTT, pokud jsou přítomny tyto příznaky: koncentrace glukózy ve venózní plazmě $\geq 11,1$ mmol/l nebo koncentrace glukózy v plazmě $\geq 7,0$ mmol/l (v plné krvi $\geq 6,1$ mmol/l nebo HbA1c $\geq 6,5$ %). [36]

3.1.5 Oční komplikace

Diabetické oční onemocnění (DED) je velmi obávaná komplikace diabetu, příkladem je diabetická retinopatie (DR), diabetický makulární edém (DMO), katarakta, glaukom a také dvojité vidění a neschopnost zaostřit. DR je považována za jednu z hlavních příčin slepoty u pracujícího obyvatelstva s devastujícími osobními a socioekonomickými důsledky, přestože je potenciálně zabránitelná a léčitelná. Ekonomický dopad DED je značný. Zrakové postižení a slepota mají obrovský vliv na kvalitu života a ekonomický stav jednotlivce i společnosti, ve které žije.

WHO (World Health Organization) ve svém globálním planu “všeobecné oční zdraví” na období 2010-2019 zacílilo potřebu dosažení všeobecného snížení prevalence zrakových onemocnění, kterým se lze vyhnout. To je včetně souvisejších s diabetem, který patří mezi pět nejčastějších příčin středně těžkého a těžkého poškození zraku a slepoty. Plán rovněž stanovil konkrétní cíl, kterým bylo snížení výskytu zrakových postižení o 25 % do roku 2019 (ve srovnání s výchozím stavem v roce 2010). [26] Údaje o tom, do jaké míry je plán prováděn, nejsou známy k momentu psaní tyto práce.

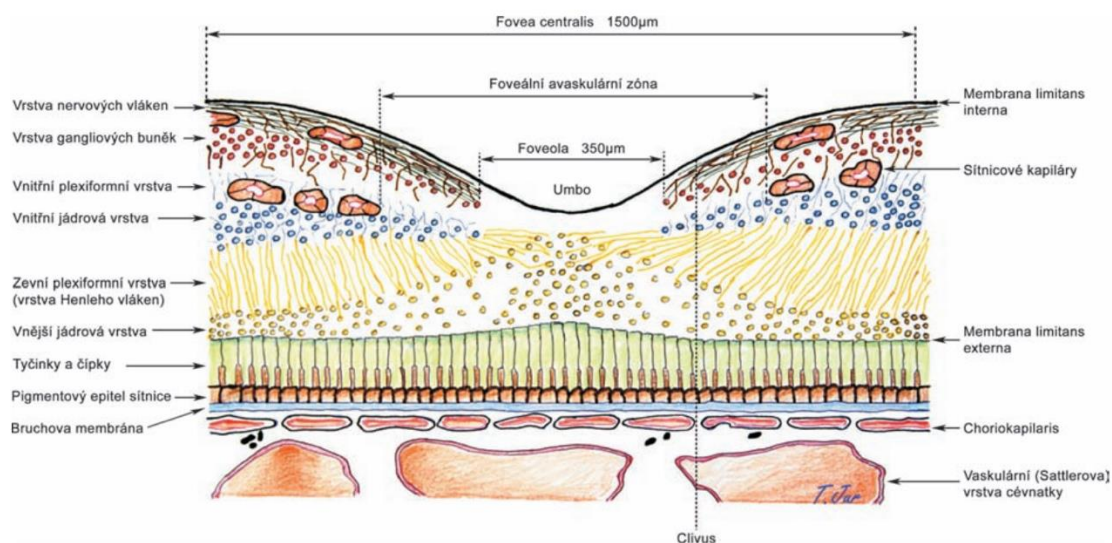
3.2 Sítňice

3.2.1 Anatomie

Sítňice je narůžovělá, průhledná, velmi jemná blána. Její tloušťka má rozpětí 0,1 až 0,3 mm. Dosahuje až 0,56 mm v oblasti terče zrakového nervu, na ekvátoru se rovná 0,18 mm; na ora serrata 0,1. Je vytvořena z vnějšího listu - vrstvy jednovrstevného pigmentového epitelu (RPE) a vnitřního listu – neurosenzorické sítňice (neuroretina). Mezi těmito listy se nachází potenciální subretinální prostor. Retina je pevně fixována pouze k terči zrakového nervu a k ora serrata.

Vrstvy pars optica retinae od periferie do centra oční koule:

- 1) Pigmentový epitel
- 2) Vrstva zevních výběžků tyčinek a čípků
- 3) Membrana limitans externa
- 4) Vnější vrstva jader
- 5) Vnější plexiformní vrstva
- 6) Vnitřní vrstva jader
- 7) Vnitřní plexiformní vrstva
- 8) Vrstva gangliových buněk
- 9) Vrstva zrakových nervových vláken
- 10) Membrana limitans interna



Obrázek 1 Topografie foveální oblasti sítňice [41]

Oblasti sítnice se odlišují strukturálním uspořádáním, které je závislé na specializace jejich funkce a jejich poškození může zásadně ovlivnit funkci oka.

Makula je okrouhlá centrální oblast (area centralis) na zadním pólu oka o průměru 5,5 mm. Je tvořena více než jednou vrstvou gangliových buněk, na rozdíl od periferní sítnice. Makula se skládá z parafoveální, perifoveální oblasti, fovey, foveoly a umbo.

Fovea centralis je jamkovitá prohloubení vnitřního povrchu sítnice, nachází se

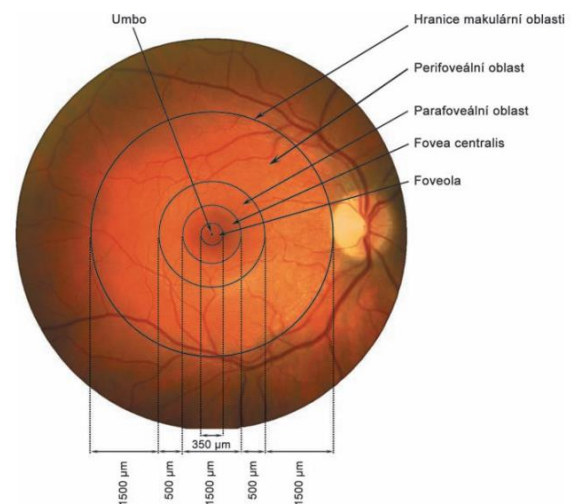
v centru makuly o průměru 1500 μm . Je také nazývána jamkou nejostřejšího vidění, ve které jsou zastoupeny pouze fotoreceptory. Jde skoro výhradně o čípky, první tyčinky se nachází až v periférii fovey. Fovea a makula mají žlutou barvu díky pigmentům lutein a zeaxantin a složí jako filtr a ochrana proti krátkovlnnému UV záření. V této oblasti se dá pozorovat oválný světelný reflex při oftalmoskopickém vyšetření. Uvnitř fovey se nachází foveální avaskulární zóna, rozsah je 250-600 μm . Tato oblast sítnice neobsahuje cévní systém.

Uprostřed fovey leží foveola, jamka o průměru 350 μm a tloušťce cca 150 μm . Jedna se o nejtenčí část retiny, která tvořena pouze z čípků a jejich jader.

Oblast s největší koncentrací čípků je místo v úplném centru fovea o průměru 150-200 μm , které označujeme jako umbo. Jádra čípků jsou uspořádaná do více vrstev v kruzích díky vysoké koncentrace fotoreceptorů. Pokud zjistíme ztrátu foveolárního reflexu můžeme to vnímat jako první klinický projev poškození sítnice. [41]

3.2.2 Cévní systém sítnice

Sítnice je prokrvována dvěma cévními systémy, choriokapilární cévničkou a centrální sítnicovou tepnou. Choriokapilární tepna zásobuje pigmentový epitel sítnice a zevní sítnici. Centrální sítnicová tepna zásobuje vnitřní sítnici a je pokračováním oční tepny, která vychází z krční tepny a vstupuje do oka přes centrum zřetivého nervu cca 1,25 cm za oční bulvou. Cévy vycházející z papily se dichotomicky dělí na horní a dolní větve, které se dále dělí na spánkové a nosní větve. Sítnicové cévy jsou koncové větve. Centrální sítnicová tepna zásobuje krví vnitřní sítnicové neurony, které se skládají z bipolárních a gangliových buněk. Žíly jsou



Obrázek 2 Topografie makulární oblasti [41]

rovnoběžné s tepnami, sbíhají se směrem k cíli zrakového nervu a opouštějí zrakový nerv v místě vstupu do tepny. [6, 7]

3.3 Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie (DR) je typickou mikrovaskulární komplikací onemocnění diabetes mellitus. Postihuje nemocné s diabetem 1. a 2. typu (DM1T/DM2T) i s ostatními typy diabetu. Ve vyspělých zemích je DR a její komplikace stále hlavní příčinou slepoty u osob v produktivním věku a absolutní počet případů nemocných s DR stoupá paralelně s přibývajícím počtem registrovaných diabetiků. WHO zařadila diabetickou retinopatii mezi prioritní oční onemocnění, protože její výskyt celosvětově roste. DED postihuje téměř 80 % osob s diabetem 2. typu po 10 letech onemocnění.

DR poškozuje krevní cévy uvnitř sítnice v zadní části oka. Běžně postihuje obě oči, a pokud není léčena, může vést ke ztrátě zraku. Špatně kontrolovaná hladina cukru v krvi, vysoký krevní tlak a vysoká hladina cholesterolu zvyšují riziko vzniku DR. [33, 35]

3.3.1 Epidemiologie

Diabetická retinopatie (DR) je příčinou 1,075 milionu případů slepoty a 3,278 milionů lidí mají středně těžké formy DR [34]. Diabetickou retinopatií trpí na celém světě přibližně 148 milionů lidí. Meta-analysis for Eye Disease (META-EYE) potvrzuje čísla a ve svém studiu uvedla, že prevalence jakékoli DR v celosvětové populaci diabetiků činí 34,6% (podle WHO a IDF diabet trpí na celém světě cca 463 milionů lidí). [18]

Diabetes a jeho komplikace představují v Evropě velkou zdravotní zátěž, přičemž výdaje na zdravotní péči v souvislosti s diabetem jsou celosvětově druhé nejvyšší po Severní Americe. Kromě toho je v Evropě nejvyšší výskyt diabetu 1. typu a v evropských zemích dochází k výraznějšímu stárnutí populace ve srovnání s jinými částmi světa. [33]

Nejnižší prevalence jakékoli DR v letech 2015-2019 byla zaznamenána v Evropě - 20,6 % (DR byla významně vyšší v jižní 25,8 % a severní Evropě 29,6 % ve srovnání se západní, 3 % a východní Evropou 20,1 %) a v jihovýchodní Africe - 12,5 %. Nejvyšší v Africe - 33,8 %, na Blízkém východě a Africe (33,8 %) a v západním Pacifiku (36,2 %). [18] V Evropě a v západním Pacifiku byla míra prevalence jakékoli DR vyšší u osob s diabetem 1. typu na rozdíl od Afriky. Celkový výskyt DME byl nejvyšší v Africe u 21,5 % osob s diabetem. Pouze Evropa a Afrika poskytly informace o výskytu DME u osob s diabetem 1. typu, a je to 8,8 % a 13,5 %. Co se

týče diabetu 2. typu, prevalence DME byla mnohem vyšší v Africe - 41,0 % a západním Pacifiku - 19,1 %.

Podle statistik ÚZIS bylo v České republice v roce 2013 registrováno 102 783 osob s DR (11,9 % od 861 647 diabetiků), z toho 27,3 % (27 073) mělo proliferativní formu (PDR), a z celkového počtu pacientů s DR bylo 2,4 % (2 458) slepých v důsledku této komplikace. Počet diabetiků a osob s DR (2005-2013) měl růst o 2,2% a 2,7% ročně. [25]

3.3.2 Klasifikace

Na základě dynamiky poškození sítnice se dají definovat následující stádia retinopatie:

Neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR)

- mírná NPDR
- středně pokročilá NPDR
- pokročilá NPDR

Proliferativní diabetická retinopatie (PDR)

- počínající PDR
- vysoce riziková PDR
- pokročilá PDR s komplikacemi

Diabetická makulopatie

- fokální makulární edém
- difúzní makulární edém

Za pozornost stojí také definice "diabetická retinopatie ohrožující zrak" (Sight-threatening Diabetic Retinopathy, **STDR**), která je známá také jako "referable diabetická retinopatie" (Referable Diabetic Retinopathy, **RDR**). Je definována jako jakákoli retinopatie závažnější než mírná diabetická retinopatie s výskytem diabetického makulárního edému nebo bez něj. [20]

Neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR)

Je charakterizována patologickými změnami uvnitř sítnice v podobě malých tmavých mikroaneuryzmat v centrální části očního fundu nebo podél velkých žil v hlubokých vrstvách sítnice, žlutých nebo bílých exsudativních ložisek s jasnými nebo neostrými okraji v centrální části fundu a edému sítnice v makulární oblasti nebo podél velkých cév.

Studiem ETDRS bylo zavedeno pravidlo 4-2-1 pro určení stupně NPDR, což znamená počet kvadrantů, ve kterých jsou přítomny klinické progresivní známky kapilární okluze: krvácení -

flebobatie - intraretinální mikrovaskulární abnormality. NPDR lze dále rozdělit na *počínající* 4 – 0 – 0, *středně pokročilou* 4 – 1 – 0 a *pokročilou* 4 – 2 – 1. [8, 9, 24]

Proliferativní diabetická retinopatie (PDR)

Je charakterizována šířením patologických změn po povrchu sítnice nebo mimo něj. Neovaskularizace terče zřetivého nervu (NVD) a neovaskularizace sítnice (NVS) jsou hlavními znaky PDR. Novotvořené cévy vycházejí z vén, jsou charakterizované jejich patologickou propustností a křehkostí, kombinovanou s následnou retrakcí doprovodné fibrovaskulární tkáně. Hlavními komplikacemi PDR jsou opakované krvácení, které přispívá k odchlípení sítnice, a neovaskularizace (rubeóza) duhovky, která často vede k sekundárnímu neovaskulárnímu glaukomu.

Rozlišujeme počínající a vysoce rizikovou PDR na základě dynamiky onemocnění. *Počínající PDR* je popsána NVD, NVS menší než 1/4 plochy zřetivého terče. V tomto stádiu můžeme také pozorovat preretinální, retrovitreální či vitreální hemoragie, které vznikají v důsledku krvácení z novotvořených cév. *Vysoce riziková PDR* je definována přítomností neovaskularizací na disku zřetivého nervu v rozsahu 1/4 až 1/3 papily a/nebo NVS postihující nejméně 1/4 plochy papily, doprovázenou krvácením do sklivce. [8, 9, 24]

Diabetická makulopatie

Diabetický makulární edém (DME) je definován jako ztlustění sítnice, který se blíží k centru makuly nebo ho zahrnuje. DME představuje nejčastější příčinu ztráty zraku u pacientů postižených diabetem mellitem. DME je komplikací diabetické retinopatie, jejíž závažnost a přítomnost je třeba posuzovat nezávisle na diabetické retinopatii. DME se může objevit v jakékoli fázi diabetické retinopatie.

U *fokálního DME* můžeme pozorovat několik aspektů: rozsah edému, přítomnost tvrdých ložisek a jejich (edém a ložisky) polohu vzhledem k centru fovey.

Difuzní DME je charakterizován závažným poškozením arteriol a kapilár, dochází k prosakování velkého množství intravaskulární tekutiny. Často ani po laserovém ošetření není možné dosáhnout výrazného funkčního zlepšení. [9, 23]

3.3.3 Diagnostika diabetické retinopatie

Diabetická retinopatie se většinou vyskytuje bez subjektivních příznaků. Subjektivní příznaky nemoci se objevují, když je terapeutický zásah obtížný, méně produktivní a někdy nemožný.

Diabetická retinopatie se diagnostikuje pomocí screeningu pacientů. Cílem screeningu diabetické retinopatie je odeslat pacienty k léčbě dříve, než se u nich rozvine proliferativní diabetická retinopatie (PDR) nebo progresivní diabetický makulární edém, aby bylo možné zahájit léčbu dříve, než dojde ke zhoršení zraku.

Při první návštěvě specialisty musí osoba s diabetem podstoupit řadu vyšetření, včetně:

- podrobné anamnézy pacienta (stížnosti, typ diabetu, výsledky testů, diabetes a oční onemocnění v rodině),
- hodnocení zrakové ostrosti,
- měření nitroočního tlaku.

Pacient by pak měl chodit na pravidelné kontroly k oftalmologovi na oční vyšetření. [9, 10, 23]

<i>STÁDIUM DR</i>	<i>FREKVENCE KONTROL</i>
žádná DR	1 x 1-2 let
počínající NPDR	6–12 měsíců
středně pokročilá NPDR	6–12 měsíců
pokročilá NPDR	3–6 měsíců
počínající PDR	3-4 měsíce
vysoce riziková PDR	1-3 měsíce
diabetická makulopatie	Podle oftalmologa

Tabulka 1 Stádium DR a frekvence kontrol. Sestaveno dle: [24, 10]

3.3.4 Léčba

Hlavními principy současné léčby diabetické retinopatie jsou stabilní kompenzace diabetu, normalizace krevního tlaku, léčba postižené sítnice laserovou koagulací a chirurgickou léčbou. **Laserová koagulace** je aplikace popálenin (koagulantů) různé velikosti a množství na povrch sítnice (v závislosti na typu léčby), která odstraňuje příčiny odchlípení sítnice, snižuje oční otok a zlepšuje prokrvení sítnice. Laserová koagulace, stejně jako chirurgické zákroky, je zaměřena pouze na odstranění příznaků diabetické retinopatie a nezlepšuje metabolické procesy v sítnici, má řadu kontraindikací a je často doprovázena komplikacemi.

V současné oftalmologické praxi se používají tři hlavní metody laserové koagulace: fokální laserová koagulace, bariérová laserová koagulace a panretinální laserová koagulace.

Fokální laserová fotokoagulace se používá k léčbě makulopatie s lokální cévní propustností.

Bariérová laserová koagulace se používá u neproliferativní diabetické retinopatie, kdy se koagulace provádí jako "mřížka".

Panretinální laserová koagulace se aplikuje v proliferativní formě, kdy se vyskytují rozsáhlé oblasti ischemie sítnice a s určitou tendencí k progresi, tj. při aplikaci koagulace prakticky na

celou sítnici, s výjimkou makulární oblasti. Hlavním cílem panretinální laserové koagulace při léčbě retinopatie je zničit laserem všechny zóny sítnice s narušeným krevním zásobením. Působení laseru na tyto oblasti vede k tomu, že sítnice přestane produkovat vazoproliferativní látky, které stimulují neovaskularizaci a způsobují regresi již existujících neovaskulárních cév, což vede ke stabilizaci proliferačního procesu. Laserová fotokoagulace sítnice může v naprosté většině případů zabránit slepotě, pokud jsou nově vzniklé cévy odhaleny včas. [9, 22, 23]

Chirurgická léčba

Cílem chirurgické léčby je opravit nebo zabránit trakčnímu odchlípení sítnice a její ruptuře, snížit závažnost krvácení do sklivce a neovaskularizace. Při výskytu těžkých komplikací DR má obrovský význam metoda nitrooční sklivcové a sítnicové chirurgie - pars plana vitrekromie (PPV). Chirurgický zákrok je nutný při:

- DR, jejíž progresi se nepodařilo laserovou terapií zastavit
- neprovedení fotokoagulační léčby včas

Chirurg provede operaci v místní nebo celkové anestezii tak, že do oka zavede nástroj, odstraní zkalený sklivce, odstraní a uvolní všechny trakční změny. Případně součástí operace může být i panretinální laserová koagulace (PRF).

K indikacím PPV při DR patří:

- pro neprůhlednost očních médií
- pro trakční poruchy [9, 23]

Medikamentózní léčba

Hlavním možným využitím medikamentózní léčby DR jsou počáteční projevy neproliferativní retinopatie. Základem farmakoterapie je kompenzace komplexu biochemických a patofyziologických změn. Kontrola hladiny glukózy, krevního tlaku a zvýšené hladiny lipidů snižuje riziko vzniku nové diabetické retinopatie a zpomaluje progresi stávající diabetické retinopatie. [9]

Jednou z nejběžnějších léčebných metod DR je intravitreální **injekce anti-VEGF**. Tato včasná léčba zabraňuje slepotě, stabilizuje zrak a může ho zlepšit v průměru u 50 % pacientů. Princip je založen na blokování účinku vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a zabránění neovaskularizaci, což je zaměřeno na DME a PDR. Při intravitreální léčbě se lék podává podle individuálních zrakových charakteristik a anatomických údajů pacienta za přísně aseptických podmínek na operačním sále. V případě kombinace DME a PDR, ztlustění sítnice

s neovaskularizací (NVS), se doporučuje laserová terapie. [23] Zavedení anti-VEGF léků způsobilo revoluci v prevalenci neovaskulární slepoty v zemích s vysokými příjmy. Přestože léčba anti-VEGF a optická koherentní tomografie (OCT) hrají důležitou roli v prevenci slepoty, jejich dostupnost v mnoha zemích s nízkými a středními příjmy je v současné době omezená z díky vysokým nákladům obou metod. [26]

Steroidy aplikované do sklivce oka působí při léčbě DR na širší spektrum problémů. Zákrok se provádí v anestezii a jeho cílem je stabilizovat hemato-retinální bariéru, inhibovat produkci VEGF a mít silný protizánětlivý účinek. Lékař pak určí frekvenci následného dynamického sledování stavu pacienta (zejména nitroočního tlaku) a prevenci endoftalmitidy. Tato léčba je až druhou volbou při léčbě DR, protože hrozí riziko sekundárního steroidního glaukomu a katarakty. [14, 23]

3.4 Problémy pravidelného DR screeningu

Včasná diagnostika a laserová léčba DR může zabránit závažné ztrátě zraku. Vzhledem k tomu, že DR má málo příznaků, dokud se nerozvine ztráta zraku, pravidelné vyšetřování DR je velmi důležité.

Diabetici žijící na venkově a/nebo v odlehlých částech zemí s vysokými příjmy a diabetici žijící v zemích s nízkými a středními příjmy (podle IDF 79% dospělých s diabetem) mají horší přístup ke specializovaným oftalmologickým službám a nižší míru screeningu DR. Některé populace mají jak vysoký výskyt diabetu, tak špatný přístup ke screeningovým službám. Řešením tohoto problému by bylo zavést výjezdní screening DR, při kterém se využívá mydriáza nebo odborného lékaře, který umí pořídit a vyhodnotit snímky sítnice. Výjezdní screening DR je účinnou alternativou screeningu, má obrovský potenciál zvýšit pokrytí rizikových skupin obyvatelstva screeningem v oblastech světa, kde jsou specializované oftalmologické zdroje omezené, a být nákladově efektivním způsobem prevence slepoty u diabetiků. [23]

K dalším problémům pravidelného DR screeningu také patří:

- Nedostatek financování
- Nedostatek technického vybavení
- Nedostatek odborníků
- Nízká informovanost a následně nízký zájem pacientů
- Chybějící přesné seznamy osob s diabetem [20, 21]

3.5 Metody screeningu DR

K vyšetření diabetické retinopatie se používá několik testů. Všechny testy se opírají o dva ukazatele: senzitivita a specificita. Senzitivita odráží podíl pozitivních výsledků, které jsou správně identifikovány jako pozitivní. Specificita reprezentuje podíl negativních výsledků, které jsou správně identifikovány jako negativní. Hodnoty obou metrik se pohybují v intervalu [0;1] a jsou důležitými faktory při výběru testu. Interpretace výsledků testů není jednoduchá, protože:

- výzkumníci používají různé výsledky pro měření citlivosti, např. schopnost testu odhalit jakoukoli retinopatii ve srovnání s diabetickou retinopatií ohrožující zrak.
- některé testy jsou lepší než jiné při odhalování diabetického makulárního edému ve srovnání s různými stupni diabetické retinopatie.

Vlastnosti testů je třeba zvážit ve vztahu k dalším faktorům, jako jsou náklady a snadnost použití. Pokud není překážkou cena, je preferovanou metodou screeningu digitální fotografie sítnice, která poskytuje vysoce kvalitní snímky a možnost jejich ukládání a kontroly. [20]

Přímý oftalmoskop je přenosný, ruční přístroj, který umožňuje poměrně snadno zobrazit sítnici z malé vzdálenosti pouze jedním okem. Zdroj světla je umístěn těsně pod sítnicovým okénkem v horní části přístroje, takže obě osy jsou téměř koaxiální. Před pozorovací okénko lze umístit dioptrickou čočku, která umožňuje korekci refrakční vady očí vyšetřujícího a vyšetřovaného. Změnou sklonu oftalmoskopu můžeme vyšetřovat různé oblasti sítnice o ploše 2 mm. [11]

Výhody

- Mobilní
- Relativně levné
- Nevyžaduje žádné speciální zařízení

Nevýhody

- Vyžaduje rozšíření zornic
- Lze vyšetřit pouze malé pole sítnice
- Nízká citlivost: i s vyškoleným lékařem může být obtížné odhalit malé mikrovaskulární abnormality.
- Žádná možnost zpětného auditu [20]

Nepřímý oftalmoskop je přístroj s asférickou čočkou o velké lámavosti. Umožňuje vyšetřit sítnici z relativně velké vzdálenosti. Okuláry a zdroj světla jsou umístěny na čelence. Čočka je

umístěna před okem a osvětluje zadní segment sítnice, aby bylo možné ji pozorovat. Vyšetření je přehlednější díky větší sledované ploše sítnice. Umožňuje také prostorové vnímání při sledování obrazu oběma očima. [11]

Výhody

- Mobilní
- Možnost vyšetření velkého pole sítnice
- Relativně levné

Nevýhody

- Vyžaduje rozšíření zornice
- I s vyškoleným lékařem bude obtížné odhalit malé mikrovaskulární abnormality
- Žádná možnost zpětného auditu [20]

Biomikroskop na štěrbinové lampě se skládá z binokulárního mikroskopu se střídavým zvětšením 16-40krát. Zdroj světla je pohyblivý a umístěný na druhém rameni, což umožňuje měnit úhel osvětlení. Štěrbinu lze také rozšiřovat a zužovat.

Biomikroskopické vyšetření umožňuje stereoskopicky vyšetřit oční pozadí s rozšířenou zornicí, a to buď pomocí čočky přiložené k anestetizované rohovce (Goldmannova čočka, panfundus), nebo pomocí Grubého čočky, která bývá součástí některé soupravy pro štěrbinovou lampu, nebo sférické čočky 78-90 D, kterou odborník přiloží asi 15 mm před vyšetřované oko. Čočka vytváří převrácený obraz očního pozadí až k rovníku s prostorovým vnímáním díky binokulárnímu vyšetření. [11, 12]

Výhody

- Lze vyšetřit velké pole sítnice
- Zlatý standard pro školení zdravotnických pracovníků v oblasti vyšetření sítnice
- K dispozici jsou mobilní stolní verze

Nevýhody

- Relativně drahé
- Většina typů je stolních
- Vyžaduje rozšíření zornice
- Vyžaduje speciální čočky
- Obvykle nelze zpětně kontrolovat výsledky, i když je možné nálezy vyfotografovat [20]

Optická koherentní tomografie (OCT) je zobrazovací technika, která vytváří obraz dvourozměrného optického řezu sítnice. Zařízení pracuje na principu interferometru, který měří časový rozdíl v odrazu paprsku od každé vrstvy sítnice a referenčního paprsku odraženého od pomocného zrcadla. Různé vrstvy sítnice mají různou schopnost odrazet světlo (odrazivost), a proto lze intenzitu odraženého světla použít k rozlišení různých vrstev sítnice. Výsledkem odrazivosti jednotlivých tkání je konzistentní barevná škála. [11]

Výhody

- Jeden z nejlepších způsobů hodnocení makulárního edému

Nevýhody

- K odhalení diabetické retinopatie je třeba použít spolu s dalšími screeningovými testy, jako je vyšetření na štěrbinové lampě nebo fotografie sítnice.
- Relativně drahé [20]

Fotodokumentace

Fundus kamera (retinální fotografie) je účinným nástrojem pro hodnocení vývoje diabetické retinopatie, diabetického makulárního edému a jejich reakce na léčbu. Fundus kamery se skládají ze složeného mikroskopu připojeného k fotoaparátu s bleskem. Hlavními strukturami, které se zobrazují na snímcích fundu, jsou centrální a periferní sítnice, optický disk a makula. Všechny fotografie sítnice s vysokým rozlišením jsou uloženy v databázi a lze k nim kdykoli přistupovat. Stereoskopické fotografie lze získat pomocí schématu Airlie House, kdy se k úplnému zobrazení sítnice používají obrazy 7 oblastí sítnice. Při této metodě je také možné použít barevné filtry (červený, zelený, modrý) ke zvýraznění zájmových struktur sítnice. Fundus kamera se dělí na:

- Mydriatické. Vyšetření se provádí pomocí očních kapek, které rozšiřují zornici.
- Nemydriatické. Vyšetření vyžaduje zatemněnou místnost a vyšetřovaná oblast je zaměřena v infračervené oblasti. [11, 13, 14]

Výhody

- Dostatečné pole sítnice dostupné pro vyšetření
- Mohou ji používat vyškolení technici (nejsou lékaři).
- Některé jsou přenosné - lze je převážet do obce v mobilních jednotkách
- Lze je propojit s počítačem a snímky lze dlouhodobě uchovávat
- Umožňuje objektivní srovnání stejné osoby nebo různých skupin osob, které byly vyšetřeny v různou dobu nebo různými odborníky.

- Lze je použít jako nástroj pro vzdělávání pacientů, což jim dodává bezprostřednost a osobní význam.
- Možnost auditu

Nevýhody

- Relativně drahé
- U osob se zákalem v čočce, např. kataraktou, nemusí být možné pořídit snímek; to je hlavním zdrojem selhání při screeningu diabetické retinopatie a osoby musí být znovu vyšetřeny jinými metodami, např. biomikroskopií na štěrbinové lampě.

Mydriatické a nemydriatické kamery

- Nemydriatické kamery nevyžadují rozšíření zornice v 80-90 % případů, ačkoli někteří lékaři zornici rozšiřují, aby snížili počet snímků, které nelze vyhodnotit; mydriatické kamery vyžadují rozšíření zornice u všech. rozšíření zornice
- Nemydriatické komory vyžadují tmavý prostor pro maximální rozšíření zornice
- Rozšíření zornice může trvat několik hodin a může způsobit rozmazané vidění; pacientům se doporučuje, aby po rozšíření zornice neřídili auto [20]

Za nejúčinnější metodu screeningu diabetické retinopatie je považována digitální retinální fotografie, ale mnoho zemí si nemůže dovolit zakoupit kamery pro screening všech diabetiků. To neznamená, že je třeba zastavit vývoj screeningových programů; je možné, aby vyškolení a kompetentní lékaři vyšetřovali pacienty pomocí biomikroskopie na štěrbinové lampě nebo přímé/nepřímé oftalmoskopie (pokud není biomikroskopie na štěrbinové lampě k dispozici) a zároveň pomalu zvyšovali používání digitální retinální kamery, jakmile budou k dispozici zdroje.

Automatické vyhodnocování snímků sítnice

Detekce DR je možná pomocí automatizovaných systémů založených na analýze digitálních snímků pomocí neuronových sítí. Tato metoda má své výhody i nevýhody. Detekce diabetické retinopatie pomocí automatizovaného systému je ve srovnání s manuálním systémem mnohem spolehlivější, rychlejší, účinnější, jednodušší a nevyžaduje přítomnost odborníka v oblasti detekce DR. Jedinou nevýhodou ruční detekce DR je nutnost použití počítače.

Metody detekce a segmentace DR lze rozdělit podle různých vlastností sítnice na:

- *Metody segmentace krevních cév*

- *Metody detekce mikroaneuryzmat*
- *Metody detekce krvácení*
- *Metody detekce exsudátu*

Exsudát je tekutina vylučovaná do tkání nebo tělních dutin z malých krevních cév během zánětu. Výskyt exsudátů na oku je časným příznakem DR. V zásadě existují dva typy exsudátů, a to měkké a tvrdé exsudáty. Měkké exsudáty (vatové skvrny) jsou znázorněny jako světle žluté nebo bílé oblasti s rozptýlenými okraji, ale tvrdé exsudáty jsou znázorněny jako žluté voskovité skvrny na sítnici.

- *Metody segmentace zrakového disku a zrakového pohárku* [42]

Dutra Medeiros ve své studii zkoumal použití konvoluční neuronové sítě (CNN) s Inception-V3 pro automatický screening DR digitálních barevných fotografií fundu. Senzitivita a specifita modelu CNN při diagnostice STDR byla 81 % (95% CI 66-90 %), resp. 97 % (95% CI 95-99 %). [43] V jiné studii provedené v Číně byla senzitivita a specifita na nezávislém souboru testovacích dat 96,93 % (95% CI, 96,35-97,51 %), resp. 93,45 % (95% CI, 93,12-93,79 %). Také byla realizována binární klasifikace na základě porovnání DR bez zjevných příznaků s různými stádii DR. [44]

	Senzitivita (95% CI)	Specifita (95% CI)
Mírná NPDR vs. žádná zjevná DR	97.72 (0.9714–0.9827)	92.65 (0.9232–0.9298)
Středně pokročilá NPDR vs. žádná zjevná DR	97.64 (0.9706–0.9822)	91.91 (0.9161–0.9221)
Těžká NPDR vs. žádná zjevná DR	97.43 (0.9688–0.9798)	92.28 (0.9196–0.9260)
PDR vs. žádná zjevná DR	99.26 (0.9873–0.9979)	98.53 (0.9800–0.9884)

Tabulka 2 Porovnání výkonnosti modelu binární klasifikace [44]

3.6 Zkoumané faktory DR

DR je hlavní příčinou závažné a středně závažné ztráty zraku u dospělých v produktivním věku, a to navzdory účinnosti včasné diagnostiky a léčby.

Provádějí se metaanalýzy prevalence diabetické retinopatie, aby bylo možné lépe předvídat DR, odhalit DR v časně fázi onemocnění a následně snížit riziko ztráty zraku. Metaanalýzy prevalence diabetické retinopatie zkoumají sociodemografické faktory a zdravotní ukazatele.

Celkem pro metaanalýzu jsem použil 12 studií. Studie byly vybrány na základě zkoumaných faktorů. Studie by měla obsahovat informaci o rase nebo věkové kategorii pacientů. Vzhledem k tomu, že v některých studiích buď chyběla data o osobách bez DR, nebo nebyla data uvedena

zjevně - použil jsem jen 9 studií pro ověřování stanovených statistických hypotéz v praktické části bakalářské práci.

Sociodemografické faktory:	Studie, která potvrdila vliv faktoru
Věk	[27, 28, 30, 31, 38, 49]
Pohlaví	[28, 31, 32, 37, 39, 49, 50]
Rasa	[30, 31]
Země původu	
Životní prostředí (město/vesnice)	[32]
Kouření	[30]
Náboženství	
Vzdělání	
Zdravotní faktory:	
Typ diabetu	[28, 30, 31, 39]
Délka trvání diabetu	[27, 28, 29, 30, 37, 38, 39, 40, 49, 50]
Léčba inzulinem	[29, 38, 50]
Hladina HbA1c (hymoglobinu)	[27, 29, 30, 37, 38, 40, 49]
Přítomnost hypertenze	[27, 29, 30, 32, 38, 40, 50]
Hladina FBG (glykémie nalačno)	[27]
Diabetes u rodičů	[39]
Spánek	

Tabulka 3 Přehled faktorů a jejich vlivu na prevalenci DR. Zdroj: autor

Včasně odhalení příznaků DR je důležité pro snížení rizika ztráty zraku a předepsání vhodné léčby. Pacienti by měli chodit k oftalmologovi na pravidelné oční vyšetření.

3.7 Vliv intervalů prohlídek na prevalenci DR

Většina pacientů s diabetem nemá při diagnóze žádnou retinopatii nebo její minimální projevy. Není však zcela jasné, jak často je třeba pacienty sledovat při následném screeningu retinopatie. Podle retrospektivní analýzy Americké diabetologické asociace nemají pacienti s diabetem a minimální nebo žádnou retinopatií tendenci k progresi onemocnění během 2 let. Podle studie 11 z 69 364 (0.016%) pacientů bez výchozí retinopatie a 11 z 9811 (0,11%) pacientů s minimální výchozí retinopatií vyžadovalo do 2 let od výchozího hodnocení retinální intervenci

z důvodu diabetického očního onemocnění. U pacientů s žádným nebo minimálním výskytem diabetické retinopatie je možné prodloužit interval následné prohlídky, protože lze zaručit, že nebude potřeba zákrok po dobu 2 let. [15] U osob s již existující diabetickou retinopatií jsou vhodnější intervaly screeningů menší než 1 rok. Při porovnání intervalů 12-18 a 19-24 měsíců nebyla zjištěna žádná souvislost s rizikem DR [17]. Zvýšené riziko DR však bylo zjištěno v intervalech více než 24 měsíců.

Několik review studií se shoduje, že neexistuje dostatek důkazů pro bezpečné prodloužení intervalu mezi screeningovými vyšetřeními na více než jeden rok. [15, 16, 17, 19]

Rychlost progresu od mírného k pokročilému onemocnění se může u jednotlivých pacientů lišit. Pacienti s pozitivním výsledkem screeningů, jejichž diagnóza je potvrzena, jsou často sledováni oftalmologem, který je posuzuje v intervalech 3-6 měsíců, než rozhodne o použití laserové léčby, anti-VEGF nebo jiné léčby. [20]

Stupeň závažnosti, který je stanoven jako hranice pro odeslání na léčbu, se může v jednotlivých zemích lišit. Stanovení "nízké" hranici pro odeslání (např. mírná neproliferativní diabetická retinopatie (NDPR)) by mohlo vést k tomu, že mnoho pacientů bude pod dohledem oftalmologa, což by zvýšilo riziko zahlcení služeb. "Vysoká" hranice pro odeslání (např. pokročilá NDPR) může znamenat méně pacientů pod dohledem, ale hrozí to tím, že se zpozdí odhalení osob s pokročilým onemocněním. [20]

Tato rizika musí být vyvážena. Měli by vycházet z pokynů založených na důkazech a spolupracovat s lékaři, aby se dohodli na vhodných prahových hodnotách pro odesílání pacientů na léčení. [20]

3.8 Shrnutí poznatků

Pro použití automatických metod vyhodnocování snímků pomocí modelů neuronových sítí, je potřeba připravit vhodné trénovací datasey. Datasets budou sestaveny na základě faktorů, které mají vliv na zvýšení rizika výskytu DR (p -hodnota $< 0,05$). Faktory jsou atributy datasetu. K identifikaci faktorů byly zkoumány studie a metaanalýzy, jejichž zjištění byla shrnuta v tabulce č. 2.

Téměř ve všech studiích byly nejdůležitějšími faktory ovlivňujícími zvýšené riziko DR:

- Pohlaví
- Věk
- Hypertenze
- Délka trvání diabetu

- Hladina HbA1c (hemoglobinu)
- Typ diabetu

Dále byly identifikovány v jednotlivých regionech identifikovány následující faktory:

- Ve studiích z Evropy (Polsko [32] a Anglie [31]) byl zjištěn vliv životního prostředí a regionálních rozdílů.
- Vliv rasy byl zjištěn ve studiích z Anglie [31] a Jižní Afriky [30].
- Ve studiích z USA [38] a Zambie [29] bylo zjištěno, že důležitým faktorem při léčbě je užívání inzulínu.
- Ve studiích z Polska [32] a Spojených arabských emirátů [28] byla jako důležitý faktor zjištěna přítomnost komorbidního srdečního onemocnění.
- V Číně [27] byl zjištěn vliv výsledků testů krve a moči.

4. Vlastní práce

V praktické části bakalářské práce bude provedena tvorba a testování statistického modelu založeného na veřejně dostupných studiích zkoumajících prevalenci diabetické retinopatie v určité zemi. Studie jsou vydané v období od roku 2009 do roku 2021.

4.1 Stanovení hypotéz

Práce se zabývá vlivem vybraných sociodemografických faktorů na prevalenci a pravděpodobnost výskytu diabetické retinopatie. Na základě provedené analýzy studií zabývajících se prevalencí DR byly jako hlavní faktory identifikovány rasa a věk. Dále byly stanoveny tři hypotézy o vlivu "věkové kategorie" a "rasy" na prevalenci diabetické retinopatie.

H1. Věková kategorie pacienta má vliv na pravděpodobnost výskytu diabetické retinopatie

H2. Rasa subjektů ovlivňuje pravděpodobnost výskytu diabetické retinopatie.

H3. Pravděpodobnost výskytu diabetické retinopatie je v různých zemích stejná pro každou rasu a věkovou kategorii.

4.2 Použité metody a data

4.2.1 Data

Data pro analýzu byla získána z publikovaných studií v databáze PubMed a časopisech DiabetesJournals, BMC Ophthalmology, Acta Ophthalmologica, Diabetes Care, JAMA a NCBI (National Center for Biotechnology Information). Pro vyhledávání byly použity výrazy "Diabetic Retinopathy Prevalence", "Diabetic Retinopathy Statistics" a "Factors of Diabetic Retinopathy".

Do analýzy byly zahrnuty studie, jejichž rok vydání byl 2005 a novější, počet osob účastnících se studie byl alespoň 1000 a data byla založena na diagnózách stanovených při oftalmologickém vyšetření podle Mezinárodní klasifikace nemocí. Dále každá studie by měla jasně uvádět informace o počtu osob s daným onemocněním a počtu zdravých osob. Za osobu s diabetickou retinopatií byla považována osoba s jakýmkoli stupněm diabetické retinopatie. Tato statistika byla rovněž rozdělena podle rasy a/nebo věkové kategorie. Autor proved analýzu, která zahrnuje data z celkem 9 různých studií. V 6 studiích byly statistiky členěny dle věkových kategorií. V 5 studiích byly údaje rozděleny podle rasy subjektů.

4.2.1.1 Spojené království. Gloucestershire

Cílem studie bylo posoudit prevalenci a incidenci diabetické retinopatie v jednom regionu Spojeného království podle stupně onemocnění od 1. 1. 2012 do 31. 12. 2016.

Byly analyzovány elektronické lékařské záznamy osob s diabetem starších 18 let. Pacienti byli vyšetřeni na oční klinice nebo v rámci programu Gloucestershire Diabetic Eye Disease Screening Programme (GDESP). GDESP nabízí všem lidem s diabetem v hrabství Gloucestershire dvě digitální vyšetření mydriatického pole v rozsahu 45 stupňů, nikoli však v rámci oční kliniky v nemocnici (každoročně je vyfotografováno přibližně 80 % pozvaných). Osoby na oční klinice podstoupí klinické vyšetření nebo "strukturované hodnocení DR". Po vyšetření se přítomnost příznaků diabetické retinopatie a makulopatie pro každé oko zaznamená do elektronického záznamu. Na základě těchto údajů algoritmus klasifikuje závažnost onemocnění podle mezinárodní klasifikace Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS 1991) a NHS Diabetic Eye Screening Programme (Scanlon 2017). Tento typ screeningu byl pro pacienty s cukrovkou v regionu Gloucestershire povinný od roku 2006. Během pěti let se studie zúčastnilo 3 573 osob, kteří byli alespoň jednou vyšetřeni.[45]

4.2.1.2 Spojené státy (2005-2006)

Na základě údajů za období 2005-2006 bylo dotazováno 3 056 osob ve věku 40 let a více z obecné populace a byly získány sociodemografické, zdravotní a rodinné informace. Z těch, kteří navštívili mobilní výzkumné centrum, bylo 1 393 osob (46 %) náhodně vybráno k účasti na vyšetření sítnice pomocí fundus kamery (barevné digitální snímky sítnice pod úhlem 45°). Retinopatie byla definována pomocí stupnice závažnosti Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Po vyloučení osob, které se 8 nebo 24 hodin postily (n=144), těhotných žen (n=2), osob s neplatnými hodnotami hemoglobinu a glukózy v krvi (n=28) a osob, které nepodstoupily hodnocení retinopatie (n 153), tvořilo konečný analytický vzorek 1066 dospělých.[46]

4.2.1.3 Nový Zéland. Northland

Cílem bylo zjistit prevalenci diabetické retinopatie a makulopatie v rámci Northlandského programu screeningu diabetické retinopatie. Studie využívala digitální oftalmologickou zdravotnickou databázi, která byla zavedena v červenci 2011 a obsahovala data z 22 klinik z 14 regionů Northlandu. Údaje vložené do databáze byly získány prostřednictvím dotazníků, které byly pacientům předány při příchodu na každou kliniku. Tato databáze zaznamenávala demografické údaje, údaje o onemocnění a digitální fotografie sítnice. Od 10. února 2011 do

24. října 2012 bylo provedeno celkem 7098 screeningů (14 197 fotografií sítnice) u 5647 diabetiků. To představovalo přibližně 77 % diagnostikovaných diabetiků v regionu. U každého pacienta byly analyzovány poslední a nejzávažnější stupně retinopatie a makulopatie. Dvěma hlavními etnickými skupinami byli NZ Evropané (56,5 %) a Maorové (39,3 %).

V Northlandu byly použity dva systémy třídění. Zpočátku se používal místní systém třídění, který blíže nedefinoval neproliferativní diabetickou retinopatii (NPDR). V únoru 2012 se tento systém změnil na National Diabetes Retinal Screening Grading System. Pro provádění analýzy, byly údaje převedeny na místní systém klasifikace používaný před únorem 2012.[47]

4.2.1.4 Spojené státy. North Carolina

Cílem studie bylo popsat celkový trend a rasové/etnické rozdíly v DR u dospělých diabetiků v Severní Karolíně. Studie byla souhrnem 13 ročních studií (2000-2015). Do studie bylo zahrnuto 16 976 osob s DM ve věku > 40 let ze Severní Karolíny.

Údaje byly získány ze systému sledování rizikových faktorů chování (BRFSS). BRFSS je každoroční telefonický průzkum mezi civilním obyvatelstvem USA ve věku 18 let a více, které není v ústavní péči, který se provádí na úrovni státu a zahrnuje náhodné vytáčení čísel. BRFSS prokazatelně poskytuje spolehlivé národní a státní odhady zdraví a rizikových faktorů.

Průzkum se skládal z několika otázek:

1. Řekl vám někdy váš lékař, že máte cukrovku?
2. Řekl vám někdy váš lékař, že cukrovka postihla vaše oči nebo že máte retinopatii?

Pro účely této studie byla proměnná kódována jako binární výsledek (ano/ne). Proto ti, kteří odpověděli "nevím/nejsem si jistý", nebyli do vzorku studie zahrnuti. Do vzorku nebyly zahrnuty osoby bez diabetu, ženy s diabetem v těhotenství a osoby s prediabetem nebo hraničním diabetem.[48]

4.2.1.5 Polsko

Cílem bylo zhodnotit prevalenci a časové trendy výskytu diabetické retinopatie v celkové populaci Polska v letech 2013-2017 a diagnostikovat rizikové faktory výskytu DR u pacientů s diabetes mellitus (2938384 pacientů).

Analýza vycházela z údajů Národního zdravotního fondu, který poskytuje přesné údaje o obyvatelstvu a shromažďuje jak lékařské, tak sociodemografické údaje. Lékařské údaje zahrnují diagnózy kódované podle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize.

Sociodemografické údaje zahrnují osobní identifikační číslo (PESEL), věk, pohlaví a bydliště všech pacientů.

Statistická analýza zahrnovala také charakteristiky léčby DR v Polsku (laserová fotokoagulace, anti-VEGF a steroidní injekce a vitrektomie). Ze studie byli vyloučeni všichni pacienti s DM diagnostikovaným před 1. 1. 2013.

4.2.1.6 Čína

Cílem studie bylo otestovat screening DR pomocí AI a zjistit prevalenci DR u dospělých diabetiků v Číně. Studie byla provedena v Národním centru pro metabolický management, které bylo založeno v roce 2016. Zahrnuje 155 diabetologických center v Číně. Jedním z programů centra je program screeningu a prevence diabetické retinopatie. Jeho cílem je vyvinout účinný pracovní postup pro včasné odhalení, včasné sledování a léčbu DR, jakož i vytvořit systém doporučování pro budoucí léčbu a dlouhodobé sledování.

Od června 2018 do srpna 2019 bylo do studie zařazeno celkem 47 269 diabetických pacientů ve věku 18 let a starších z 26 provincií Číny. Před zahájením studie byly o každém účastníkovi shromážděny údaje pomocí systému elektronických zdravotních záznamů a standardizovaného dotazníku. Údaje také popisovaly sociodemografické charakteristiky a faktory životního stylu. Pro každé oko účastníka byl pořízen jeden standardní (bez rozšíření zornice), nemydriatický, 45° zorné pole, makulocentrický barevný a nestereoskopický snímek sítnice. K ověření algoritmu hlubokého učení byly použity snímky náhodně vybrané třetiny účastníků. Všechny snímky účastníků byly před vyhodnocením anonymizovány.

Hluboké učení bylo založeno na hodnocení snímků z fundus kamery oftalmology s nejméně tříletou praxí. Každý specialista předtím absolvoval 2 cykly školení a zkoušku odborné způsobilosti.[49]

4.2.1.7 Jižní Indie

Cílem studie bylo odhadnout prevalenci diabetu mellitu 2. typu a diabetické retinopatie u venkovské populace v jižní Indii.

Studie byla provedena ve venkovských oblastech okresů Kanchipuram a Thiruvallur, Tamil Nadu, Indie. Byla použita metoda vícestupňového shlukového výběru. Údaje byly rozděleny do 26 shluků (13 z každého okresu). Soubor ve studii je náhodně vybraná lokalita s 1200-2000 obyvateli.

Diabetes mellitus byl rozdělen do kategorií:

- Známy diabetes: Pokud subjekt bral léky na diabet.
- Nově diagnostikovaný diabetes: Překročení stanovené hladiny glukózy v krvi nalačno u pacienta při vyšetření v mobilním laboratorním vozidle.
- DR, která ohrožuje zrak.

Komplexní oční vyšetření bylo provedeno v mobilním voze vybaveném tabulkou pro včasnou léčbu diabetické retinopatie (ETDRS), fundus kamerou a dalším vybavením. Všichni pacienti byli vyfotografováni pomocí 45° stereoskopické digitální fotografie se čtyřmi poli. U osob s prokázanou DR byly navíc pořízeny 30° digitální stereofonní páry se sedmi poli. Klinické hodnocení digitálních fotografií provedli dva nezávislí zkušení oftalmologové.

Průzkumu se zúčastnilo celkem 13 079 účastníků ve věku >40 let. Ze studie byli vyloučeni:

- Účastníci se sekundárním diabetem
- Účastníci užívající léky, které by mohly ovlivnit hladinu glukózy v krvi nebo způsobit změny na sítnici.

Z 12 172 účastníků bylo pomocí fundus kamery vyšetřeno 1 234 účastníků s diabetem.

Čtyřicet čtyři účastníků bylo vyloučeno z důvodu špatné kvality fotografií. Nakonec byly analyzovány údaje od 1190 účastníků, z nichž 865 bylo známých a 325 nově diagnostikovaných.[50]

4.2.1.8 Spojené arabské emiráty

Cílem této studie bylo odhadnout prevalenci a determinanty retinopatie u diabetiků v městě Al-Ain.

Studie byla součástí celkového průřezového průzkumu diabetických pacientů, který byl proveden za účelem posouzení a zjištění prevalence komplikací diabetu, včetně retinopatie, mezi diabetickými pacienty v okrese Al Ain ve Spojených arabských emirátech v letech 2003/2004.

Vzorek zahrnoval všechny pacienty s DM (typ 1 a 2) všech věkových kategorií obou pohlaví, občany i neobčany SAE, kteří z jakéhokoli důvodu navštěvovali kterékoli centrum primární péče (PCC) v okrese Al Ain a diabetologické ambulance ve dvou nemocnicích za účelem sledování. Vzhledem k tomu, že v SAE neexistuje počítačová databáze, byl během sledovaného období k účasti ve studii vyzván každý třetí diabetický pacient. Na praktické lékaře a diabetology se obrátilo celkem 600 pacientů, z nichž 513 (86 %) souhlasilo s účastí ve studii.

Všichni pacienti byli odesláni ke dvěma oftalmologům pracujícím ve dvou hlavních nemocnicích v okrese Al Ain a podstoupili podrobné oční vyšetření. Diabetická retinopatie byla klasifikována podle standardů Watkinse et al (2003). Závažnost retinopatie byla stanovena na základě klasifikace nejhůře postiženého oka.

4.2.1.9 Spojené státy (2005-2008)

V rámci šetření NHANES (je celostátní reprezentativní průzkum prováděný Národním centrem pro zdravotní statistiku) 2005-2008 bylo dotazováno 6 797 osob ve věku 40 let a více, které se podrobily kompletní lékařské prohlídce v centru zdravotních prohlídek a získaly sociodemografické, zdravotní a rodinné informace.

Diabetes byl definován jako předchozí diagnóza onemocnění, kterou uvedl lékař (s výjimkou gestačního diabetu), nebo hemoglobin A1c 6,5 % nebo vyšší (nové diagnostické kritérium Americké diabetologické asociace pro nediodagnostikovaný diabetes). Konečný analytický vzorek tvořilo 1006 osob s diabetem ve věku 40 let a více (n=795 pro diiodagnostikovaný diabetes; n=211 pro nediodagnostikovaný diabetes).

Sociodemografické údaje o pacientech byly získány rozhovorem se samotnými pacienty (pohlaví, věk, rasa, úroveň vzdělání). V souladu s předchozími epidemiologickými studiemi byly zkoumány rizikové faktory diabetické retinopatie a diabetické retinopatie ohrožující zrak (hemoglobin A1c, délka trvání diabetu, užívání inzulínu, systolický a diastolický krevní tlak, index tělesné hmotnosti, současné kouření a kardiovaskulární onemocnění v anamnéze).

4.2.2 Metody

Ve své práci byly použity k analýze dat dvě metody.

- **Metoda chí-kvadrát pro primární analýzu.** [51] Tato metoda se používá k testování hypotézy, že jednotlivá kategorie dat ve studii má stejné rozdělení s ostatními kategoriemi.

Při provádění χ^2 -testu se výběrové výsledky rozdělí do k disjunktních tříd s četnostmi $n_{11}, n_{12}, \dots, n_{pk}$ (empirické četnosti). Dále vypočteme teoretické (očekávané) četnosti $m_{11}, m_{12}, \dots, m_{pk}$.

$$m_{pk} = \frac{r_p \cdot s_k}{N},$$

r_p - součet empirických hodnot v řádku p , s_k - součet empirických hodnot ve sloupci k ,

$N = \sum_{j=1}^p r_j = \sum_{i=1}^k s_i$ - rozsah výběru.

Pro posouzení shody empirického a teoretického rozdělení užíváme testového kritéria

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \sum_j^p \frac{(n_{ij} - m_{ij})^2}{m_{ij}},$$

jež má za platnosti H_0 rozdělení χ^2 o $f = h - p - k + 1$ stupních volnosti (h – počet empirických či teoretických četností, p – počet řádků, k – počet sloupců).

Kritický obor pro test H_0 je pak vymezen takto:

$$K = \{\chi^2 > \chi^2_{\alpha(f)}\}$$

- Pokud předchozí test ukáže zamítnutí hypotézy, používá se **test hypotézy o parametrech dvou alternativních rozdělení**. Test ukáže, které kategorie dat mají různá rozdělení.

$H_0: p_1 = p_2; \quad H_1: p_1 \neq p_2,$

$K = \{|u| > u_\alpha\}$

Test je založen na statistice $u = \frac{\frac{m_1}{n_1} - \frac{m_2}{n_2}}{\sqrt{\bar{p} \cdot (1-\bar{p}) \cdot (\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2})}}$; $\frac{m_1}{n_1}, \frac{m_2}{n_2}$ - výběrové relativní četnosti výskytu náhodného jevu A v 1. resp. 2. náhodném výběru, $\bar{p} = \frac{m_1 + m_2}{n_1 + n_2}$ - vážený aritmetický průměr obou výběrových relativních četností. [52]

- **Metoda Bonferroniho**

Při použití testu hypotézy o parametrech dvou alternativních rozdělení k testování hypotéz bude nutné použít metodu pro úpravu stanovené hladiny statistické významnosti. Byla zvolena pravděpodobně nejpopulárnější a nejjednodušší jednokroková metoda mnohonásobného porovnávání – metoda Bonferroniho. Ačkoliv existují silnější a spolehlivější metody. Veličina FWER (familywise error rate) vyjadřuje pravděpodobnost, že alespoň jedna hypotéza ze všech testovaných hypotéz je chybně zamítnuta. Pokud chceme kontrolovat FWER na hladině nejvýše α , je potřeba každou nulovou hypotézu testovat na hladině α/m (m – je počet testovaných hypotéz). Nulovou hypotézu H_j^0 zamítneme právě tehdy, když hodnota $p_j \leq \alpha/m$. Jinak, pokud $p_j > \alpha/m$, hypotézu H_j^0 nelze zamítnout. [53]

4.3 Tvorba statistického modelu

V této kapitole bude vytvořen statistický model vlivu faktorů rasy a věkové kategorie na rozvoj diabetické retinopatie. U každé studie bylo provedeno filtrování, transformace hodnot a testování hypotéz. Pro vytvoření statistického modelu bylo nejprve nutné provést filtraci dat. V části studií se ztratily některé informace o osobách, jejichž faktory zůstaly neidentifikovány (rasa nebo pohlaví). Také v části studií byly informace prezentovány spíše v procentech než v absolutních číslech. Po nahrazení a transformaci hodnot byly hodnoty seskupeny. Údaje byly rozděleny do skupin podle NoDR a AnyDR. Skupina NoDR zahrnovala hodnoty pro osoby bez

minimálních příznaků DR a skupina AnyDR zahrnovala osoby s jakýmkoli stupněm DR a DME. Údaje z každé studie jsou tedy tabulkou se dvěma sloupci (NoDR a AnyDR) a sadou řádkových faktorů (pohlaví, rasa, věková kategorie).

4.4 Ověření hypotéz

4.4.1 Vliv věku na výskyt DR

K ověření hypotézy byly použity údaje ze šesti studií: North Carolina, USA; Čína; Jižní Indie; Spojené státy (2005-2008); Spojené arabské emiráty; Polsko. V polské, čínské a jihoindické studii se věkové rozmezí pohybuje v desetiletých intervalech, přičemž nejstarší kategorií je 70+. V polské a čínské studii jsou několik mladších věkových skupin ve věku <40 let. Rozmezí věkových kategorií se liší ve studiích ze Spojených států.

4.4.1.1 North Carolina, Spojené státy

Věková kategorie	NoDR		AnyDR	
	Empirická četnost	Očekávaná četnost	Empirická četnost	Očekávaná četnost
40-44	864	870,01	244	237,99
45-64	6498	6614,61	1926	1809,39
65+	5751	5628,38	1417	1539,62

Tabulka 4 Empirické a očekávané četnosti dle věkové kategorie North Caroliny, Spojené státy

	40-44	45-64	65+
40-44	-	0,628	1,743
45-64	0,628	-	4,693
65+	1,743	4,693	-

Tabulka 5 Test významnosti rozdílu, North Carolina

Pomocí chí-kvadrát testu na datech ze Severní Karolíny bylo zjištěno, že existují rozdíly mezi rozložením ve věkových skupinách. Stupeň volnosti pro výše uvedenou tabulku je 2 ($6-3-2+1=2$).

$$\chi^2 = 22,2; \alpha = 0,05; \chi_{0,05(2)}^2 = 5,991;$$

$\chi^2 > \chi_{0,05(2)}^2$; p-value=1,511E-05. Nulová hypotéza se zamítá a přijímá se hypotéza alternativní.

Dále byl proveden test významnosti rozdílu dvou výběrových relativních četností. V tabulce jsou uvedené hodnoty modulu statistiky U. Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{3}{2} = 3$; podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{3} = 0,0166$. $U_{0,0166} = 2.394$ je kritická hodnota, při které se zamítá nulová hypotéza o rovnosti četností. Statistika |U| je vyšší než kritická hodnota pouze

při srovnání kategorií 45-64 a 65+. Výsledek testu ukazuje, že věkové kategorie 45-64 let a 65+ mají statisticky významný rozdíl ve vlivu na pravděpodobnost výskytu diabetické retinopatie.

4.4.1.2 Čína

Věková kategorie	NoDR		AnyDR	
	Empirická četnost	Očekávaná četnost	Empirická četnost	Očekávaná četnost
18-29	1118	978,54	257	396,46
30-39	2911	2686,54	864	1088,46
40-49	6237	6155,92	2413	2494,08
50-59	9933	10127,73	4298	4103,27
60-69	7192	7333,01	3112	2970,99
70+	1549	1658,18	781	671,82

Tabulka 6 Empirické a očekávané četnosti dle věkové kategorie Čína

Test chí-kvadrát na datech ze Číny zjistil, že existují rozdíly mezi rozložením ve věkových sku-pinách. Stupeň volnosti pro výše uvedenou tabulku je 5 ($12-2-6+1=5$). $\chi^2 = 184,31$; $\alpha = 0,05$; $\chi_{0,05(5)}^2 = 11,07$; $\chi^2 > \chi_{0,05(5)}^2$; p-value=4,57E-51. Nulová hypotéza se zamítá a přijímá se hypotéza alternativní.

	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+
18-29	-	3,23	7,17	8,97	8,85	9,71
30-39	3,23	-	5,83	8,84	8,54	9,1
40-49	7,17	5,83	-	3,72	3,48	5,31
50-59	8,97	8,84	3,72	-	0,001	3,22
60-69	8,85	8,54	3,48	0,001	-	3,12
70+	9,71	9,1	5,31	3,22	3,12	-

Tabulka 7 Test významnosti rozdílu, Čína

Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{6}{2} = 15$; podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{15} = 0,0033$.

Z testu významnosti rozdílu dvou výběrových relativních četností vyplývá, že pouze dvě věkové kategorie mají statisticky stejný vliv na pravděpodobnost vzniku diabetické retinopatie (50-59 a 60-69). Pro tyto kategorie je přijata nulová hypotéza o stejné pravděpodobnosti. Ve zbývajících případech je $|U|$ významně větší než kritická hodnota $U_{0,0033} = 2,935$ a alternativní hypotéza je přijata. V této studii pozorujeme zvýšení pravděpodobnosti výskytu onemocnění při přechodu do starší kategorie.

4.4.1.3 Jižní Indie

Věková kategorie	NoDR		AnyDR	
	Empirická četnost	Očekávaná četnost	Empirická četnost	Očekávaná četnost
40-49	366	350,02	24	39,98
50-59	340	350,02	50	39,98
60-69	278	285,4	40	32,6
69+	84	82,57	8	9,43

Tabulka 8 Empirické a očekávané četnosti dle věkové kategorie Jižní Indie

Stupeň volnosti pro výše uvedenou tabulku je 3 ($8-2-4+1=3$). $\chi^2 = 12,03$; $\alpha = 0,05$;
 $\chi_{0,05(3)}^2 = 7,82$; $\chi^2 > \chi_{0,05(3)}^2$; p-value=0,007. Nulová hypotéza se zamítá a přijímá se
hypotéza alternativní, že existují rozdíly mezi rozložením ve věkových skupinách.
Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{4}{2} = 6$; podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{6} = 0,0083$.

$$U_{0,0083} = 2.638.$$

V případě této studie je nulová hypotéza zamítnuta a alternativní hypotéza je přijata při porovnání kategorií 40-49 s 50-59 a 60-69. To znamená, že rozdíl mezi pravděpodobností vzniku diabetické

	40-49	50-59	60-69	69+
40-49	-	3,18	2,97	0,88
50-59	3,18	-	0,09	1,09
60-69	2,97	0,09	-	1,02
69+	0,88	1,09	1,02	-

Tabulka 9 Test významnosti rozdílu, Jižní Indie

retinopatie je statisticky významný. Zajímavým zjištěním je, že pravděpodobnosti nejmladší a nejstarší věkové kategorie (40-49 a 69+) jsou statisticky stejné.

4.4.1.4 Spojené státy (2005-2008)

Věková kategorie	NoDR		AnyDR	
	Empirická četnost	Očekávaná četnost	Empirická četnost	Očekávaná četnost
40-64	386	389,8	189	185,2
65+	296	292,2	135	138,8

Tabulka 10 Test významnosti rozdílu, Jižní Indie

Stupeň volnosti pro výše uvedenou tabulku je 1 ($4-2-2+1=1$). $\chi^2 = 0,203$; $\alpha = 0,05$;
 $\chi_{0,05(1)}^2 = 3,84$; $\chi^2 < \chi_{0,05(1)}^2$; p-value=0,65. Nulová hypotéza se přijímá a zamítá se
hypotéza alternativní. Test chi-kvadrát neprokázal existenci rozdílu mezi věkovými kategoriemi.

4.4.1.5 Spojené arabské emiráty

Věková kategorie	NoDR		AnyDR	
	Empirická četnost	Očekávaná četnost	Empirická četnost	Očekávaná četnost
< 40	49	43,5	5	10,5
41-49	85	80,6	15	19,4
50-59	81	79,8	18	19,2
60+	64	75	29	18

Tabulka 11 Empirické a očekávané četnosti dle věkové kategorie Spojené arabské emiráty

Stupeň volnosti pro výše uvedenou tabulku je 3 (8-2-4+1=3). $\chi^2 = 13,16$; $\alpha = 0,05$;

$\chi_{0,05(3)}^2 = 7,82$; $\chi^2 > \chi_{0,05(3)}^2$; p-value=0,004. Nulová hypotéza se zamítá a přijímá se hypotéza alternativní, že existují rozdíly mezi rozložením ve věkových skupinách.

Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{4}{2} = 6$; podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{6} = 0,0083$.

Testu významnosti rozdílu dvou výběrových relativních četností prokázal, že vše věkové kategorie kromě nejstarší nemají statisticky významný rozdíl ve vlivu na pravděpodobnost výskytu DR. Pro tyto kategorie je přijata nulová hypotéza o stejné pravděpodobnosti.

	< 40	41-49	50-59	60+
< 40		1,01	1,48	3,04
41-49	1,01		0,6	2,68
50-59	1,48	0,6		2,09
60+	3,04	2,68	2,09	

Tabulka 12 Test významnosti rozdílu, Spojené arabské emiráty

$|U|$ je větší než kritická hodnota $U_{0,0083} = 2.638$ při porovnání nejstarší kategorie s kategoriemi <40 a 41-49. Alternativní hypotéza je přijata.

4.4.1.6 Polsko

Věková kategorie	NoDR		AnyDR	
	Empirická četnost	Očekávaná četnost	Empirická četnost	Očekávaná četnost
< 18	24152	23614,3	1329	1866,7
19-39	141387	138111,6	7642	10917,4
40-49	197477	196611,4	14676	15541,6
50-59	608173	615080,5	55528	48620,5
60-69	853079	865514,4	80852	68416,6
70+	898860	884195,7	55229	69893,3

Tabulka 13 Empirické a očekávané četnosti dle věkové kategorie Polsko

Stupeň volnosti pro výše uvedenou tabulku je 5 (12-2-6+1=5). $\chi^2 = 8097,2$; $\alpha = 0,05$;

$\chi_{0,05(5)}^2 = 11,07$; $\chi^2 > \chi_{0,05(5)}^2$. Nulová hypotéza se zamítá a přijímá se hypotéza alternativní, že existují rozdíly mezi rozložením ve věkových skupinách.

	< 18	19-39	40-49	50-59	60-69	70+
< 18		0,59	10,24	17,94	19,37	3,87
19-39	0,59		22	42,2	46,2	10,23
40-49	10,24	22		21,39	26,17	19,81
50-59	17,94	42,2	21,39		6,48	63,86
60-69	19,37	46,2	26,17	6,48		76,2
70+	3,87	10,23	19,81	63,86	76,2	

Tabulka 14 Test významnosti rozdílu, Polsko

Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{6}{2} = 6$; podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{15} = 0,0033$. $U_{0,0033} = 2.935$. Nulová hypotéza je přijatá jen při porovnání mladších věkových kategorií (<18 a 19-39). V ostatních případech je statisticky významný rozdíl v pravděpodobnostech. Jinak zajímavým zjištěním je nízká pravděpodobnost u věkové kategorii 70+ v porovnání s kategoriemi 40-49, 50-59 a 60-69.

4.4.2 Vliv rasy na výskyt DR

Hypotéza o rase byla testována pomocí pěti studií. Tři studie jsou ze Spojených států, z nichž dvě byly použity v předchozí kapitole (Severní Karolína a Spojené státy 2005-2008); dále studie z Gloucestershire (Spojené království) a Northlandu (Nový Zéland). Největší podíl subjektů v každé studii tvořili příslušníci bílé rasy.

4.4.2.1 Gloucestershire, Spojené království

Většina lidí patří k bílé rase a tvoří 53,5 % z celkového počtu, následuje podíl lidí, jejichž příslušnost k určité rase nebyla zjištěna 43 %.

Rasa	NoDr		AnyDR	
	Empirická četnost	Očekávaná četnost	Empirická četnost	Očekávaná četnost
Caucasian	12447	13456,61	8320	7310,39
Asian	451	482,1	293	261,9
Black	145	171,07	119	92,93
Mixed	67	86,18	66	46,82
Other	50	51,84	30	28,16
Unknown	10085	8997,21	3800	4887,79

Tabulka 15 Empirické a očekávané četnosti dle rasy, Gloucestershire UK

Stupeň volnosti pro tabulku je 5 (12-2-6+1). Chí-kvadrát statistika se rovná 618,08 a překračuje kritickou hodnotu více než stokrát. Nulová hypotéza o rovnosti rozdělení se zamítá.

	Caucasian	Asian	Black	Mixed	Other	Unknown
Caucasian		0,37	1,65	2,24	0,47	24,28
Asian	0,37		1,62	2,21	0,33	7,11
Black	1,65	1,62		0,86	1,2	6,37
Mixed	2,24	2,21	0,86		1,72	5,72
Other	0,47	0,33	1,2	1,72		2,03
Unknown	24,28	7,11	6,37	5,72	2,03	

Tabulka 16 Test významnosti rozdílů, Gloucestershire UK

Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{6}{2} = 6$; podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{15} = 0,0033$. $U_{0,0033} = 2,935$. Při porovnání skupiny "Unknown" s ostatními rasami byly zjištěny nejvyšší statistické hodnoty. (nulová hypotéza je zamítnutá). Největší rozdíly se objevily při srovnání s bílou rasou (24,28). Možná by celá statistika byla jiná, kdyby byly k dispozici údaje o rase skupiny Unknown.

4.4.2.2 Spojené státy (2005-2006)

Analyzována data byla rozdělena dle rasy na 3 skupiny: bílá, černá a ostatní. Bílá rasa tvoří většinu pacientů zúčastňujících v analýze – 78%.

Rasa	NoDR		AnyDR	
	Empirická četnost	Očekávaná četnost	Empirická četnost	Očekávaná četnost
White	728	715,16	107	119,85
Black	76	85,65	24	14,35
Other	109	112,2	22	18,8

Tabulka 17 Empirické a očekávané četnosti dle rasy, Spojené státy (2005-2006)

Stupeň volnosti pro výše uvedenou tabulku je 3 (6-2-3+1=2). $\chi^2 = 9,81$; $\alpha = 0,05$; $\chi^2_{0,05(3)} = 7,82$; $\chi^2 > \chi^2_{0,05(3)}$; p-value=0,007. Nulová hypotéza se zamítá a přijímá se hypotéza alternativní, že existují rozdíly mezi rozložením ras.

Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{3}{2} = 3$; podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{3} = 0,0166$. Testu významnosti rozdílů dvou výběrových relativních četností prokázal statisticky významný rozdíl mezi

	White	Black	Other
White		3,04	1,24
Black	3,04		1,35
Other	1,24	1,35	

Tabulka 18 Test významnosti rozdílů, Spojené státy (2005-2006)

bílou a černou rasou. Pro tyto kategorie je přijata alternativní hypotéza- $|U|$ je větší než kritická hodnota $U_{0,0166} = 2.394$. Nejnižší pravděpodobnou je u bílé rasy ($p=0,13$).

4.4.2.3 North Carolina, Spojené státy

Stejně jak v předchozí studii data byla rozdělena dle rasy na 3 skupiny: bílá, černá a ostatní. Většinu tvoří bílá rasa – 65%.

Rasa	NoDR		AnyDR	
	Empirická četnost	Očekávaná četnost	Empirická četnost	Očekávaná četnost
White	8733	8530	2130	2333
Black	3449	3603,9	1141	986,1
Other	931	979,1	316	267,9

Tabulka 19 Empirické a očekávané četnosti dle rasy, North Carolina, Spojené státy

Stupeň volnosti pro výše uvedenou tabulku je 2 ($6-2-3+1=2$). $\chi^2 = 64,47$; $\alpha = 0,05$;

$\chi_{0,05(2)}^2 = 5,99$; $\chi^2 > \chi_{0,05(2)}^2$. Nulová hypotéza se zamítá a přijímá se hypotéza alternativní,

že existují rozdíly mezi rozložením ras.

Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{3}{2} = 3$;

podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{3} =$

0,0166. Testu významnosti rozdílu dvou

výběrových relativních četností prokázal

statisticky významný rozdíl při porovnání bílé

rasy s černou a s ostatní. Pro tyto kategorie je přijata alternativní hypotéza- $|U|$ je větší než kritická hodnota $U_{0,0166} = 2.394$. Nejnižší pravděpodobnou je u bílé rasy ($p=0,196$).

4.4.2.4 Northland, Nový Zéland

Analyzována data byla rozdělena dle rasy na 5 skupin: bílá, asijská, maori, pacifičtí ostrované a ostatní. Bílá rasa tvoří většinu pacientů zúčastňujících v analýze – 56,5%, další velkou skupinu tvoří Maori – 39%.

Rasa	NoDR		AnyDR	
	Empirická četnost	Očekávaná četnost	Empirická četnost	Očekávaná četnost
White	2650	2573,93	541	617,07
Asian	33	38,72	15	9,28
Maori	1729	1790,7	491	429,29
Pacific people	30	33,88	12	8,12
Other	106	112,12	33	26,88

Tabulka 21 Empirické a očekávané četnosti dle rasy, New Zealand

Stupeň volnosti pro výše uvedenou tabulku je 4 ($10-2-5+1=4$). $\chi^2 = 64,47$; $\alpha = 0,05$;
 $\chi_{0,05(4)}^2 = 9,48$; $\chi^2 > \chi_{0,05(4)}^2$. Nulová hypotéza se zamítá a přijímá se hypotéza alternativní,
že existují rozdíly mezi rozložením ras.

	White	Asian	Maori	Pacific people	Other
White		2,61	2,07	4,76	1,99
Asian	2,61		1,03	1,5	0,28
Maori	2,07	1,03		0,45	0,64
Pacific people	4,76	1,5	0,45		0,99
Other	1,99	0,28	0,64	0,99	

Tabulka 22 Test významnosti rozdílu, New Zealand

Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{5}{2} = 10$; podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{10} = 0,005$.

Testu významnosti rozdílu dvou výběrových relativních četností prokázal statisticky významný rozdíl při porovnání bílé rasy s rasou Pacific people. Pro tyto kategorie je přijata alternativní hypotéza- |U| je větší než kritická hodnota $U_{0,005} = 2.807$. Nejnižší pravděpodobnou je u bílé rasy ($p=0,169$).

4.4.2.5 Spojené státy (2005-2008)

Analyzována data byla rozdělena dle rasy na 4 skupiny: bílá, černá, americké Mexičané a ostatní. Bílá rasa tvoří většinu pacientů zúčastňujících v analýze – 39%, další velkou skupinu tvoří černá rasa – 30%.

Rasa	NoDR		AnyDR	
	Empirická četnost	Očekávaná četnost	Empirická četnost	Očekávaná četnost
White	289	268,46	107	127,53
Black	187	207,45	119	98,55
Mexican American	127	133,55	70	63,45
Other	79	72,53	28	34,46

Tabulka 23 Empirické a očekávané četnosti dle rasy, Spojené státy (2005-2008)

Stupeň volnosti pro výše uvedenou tabulku je 3 ($8-2-4+1=4$). $\chi^2 = 13,92$; $\alpha = 0,05$;
 $\chi_{0,05(3)}^2 = 7,82$; $\chi^2 > \chi_{0,05(3)}^2$. Nulová hypotéza se zamítá a přijímá se hypotéza alternativní,
že existují rozdíly mezi rozložením ras.

Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{4}{2} = 6$; podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{6} = 0,0083$.

Testu významnosti rozdílu dvou výběrových relativních četností prokázal statisticky významný

rozdíl při porovnání bílé rasy s černou rasou. Pro tyto kategorie je přijata alternativní hypotéza- $|U|$ je větší než kritická hodnota $U_{0,0083} = 2.638$.

	White	Black	Mexican American	Other
White		3,34	2,13	0,18
Black	3,34		0,76	2,36
Mexican American	2,13	0,76		1,67
Other	0,18	2,36	1,67	

Tabulka 24 Test významnosti rozdílu, Spojené státy (2005-2008)

4.4.3 Pravděpodobnost výskytu diabetické retinopatie je v různých zemích stejná pro každou rasu a věkovou kategorii

Před porovnáním vlivu věkových kategorií a ras mezi studii je potřeba se ujistit, že rozdělení dat nemají statisticky významné rozdíly. Ověřím tuto hypotézu pomocí testu hypotézy o parametrech dvou alternativních rozdělení. Pokud neodmítáme nulovou hypotézu můžeme porovnat jednotlivé věkové kategorie a rasy mezi studii.

K ověření hypotézy dle věkové kategorii byly použity údaje ze šesti studií: North Carolina, USA; Čína; Jižní Indie; Spojené státy (2005-2008); Spojené arabské emiráty (UAE); Polsko.

Studie	NoDR	AnyDR
North Carolina, USA	13113	3587
Čína	28940	11725
jižní Indie	1068	122
USA (2005-2008)	682	324
UAE	279	67
Polsko	2723128	215256

Tabulka 25 Rozdělení dle studií, věková kategorie

	North Carolina, USA	Čína	jižní Indie	USA (2005-2008)	UAE	Polsko
North Carolina, USA	-	18.089	9.23	7.966	0.949	69.649
Čína	18.089	-	14.025	2.332	3.875	162.356
Jižní Indie	9.23	14.025	-	12.421	4.542	3.873
USA (2005-2008)	7.966	2.332	12.421	-	4.545	30.266
UAE	0.949	3.875	4.542	4.545	-	8.593
Polsko	69.649	162.356	3.873	30.266	8.593	-

Tabulka 26 Test významnosti rozdílu, dle věkové kategorie

Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{4}{2} = 6$; podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{6} = 0,0083$.

Ve většině případů existují statisticky významné rozdíly mezi rozděleními ($|U| > U_{0,0083}, U_{0,0083} = 2.638$). V případě porovnání rozdělení z UAE a North Carolina USA, Číny a USA (2005-2008) nulovou hypotézu nezamítáme. Proto můžeme přistoupit k vzájemnému porovnání odpovídajících věkových kategorií. Toto srovnání bohužel není možné, protože studie mají různé věkové kategorie ([UAE: <40, 41-49, 50-59, 60+; North Carolina: 40-44, 45-64, 65+], [Čína: 18-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70+; USA: 40-64, 65+]). Není možné je nijak transformovat pro další porovnání.

K ověření hypotézy dle rasy byly použity údaje z pěti studií: North Carolina, USA; Spojené státy (2005-2008); Northland, Nový Zéland; Spojené státy (2005-2006); Gloucestershire (Spojené království).

Studie	NoDR	AnyDR
North Carolina, USA	13113	3587
USA (2005-2008)	682	324
Northland	4548	1092
USA (2005-2006)	913	153
Gloucestershire	23245	12628

Tabulka 27 Rozdělení dle studií, rasa

	North Carolina, USA	USA (2005-2008)	Northland	USA (2005-2006)	Gloucestershire
North Carolina, USA	-	7.966	3.379	5.533	31.718
USA (2005-2008)	7.966	-	9.166	9.649	1.963
Northland	3.379	9.166	-	3.857	23.509
USA (2005-2006)	5.533	9.649	3.857	-	14.102
Gloucestershire	31.718	1.963	23.509	14.102	-

Tabulka 28 Test významnosti rozdílu, dle rasy

Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{5}{2} = 10$; podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{10} = 0,005$.

Statisticky významný rozdíl mezi rozděleními ($|U| > U_{0,0083}, U_{0,0083} = 2.807$) není pouze při porovnání rozdělení z Gloucestershire, UK a USA (2005-2008),

Rasa	$ U $
Bílá	5.2524
Černá	1.4935
Ostatní	1.6574

Tabulka 29 Porovnání stejných ras. Test významnosti rozdílu Statistika $|U|$

proto můžeme porovnat jednotlivé rasy mezi sebou. Budou otestovány 3 hypotézy pomocí testu hypotézy o parametrech dvou alternativních rozdělení: bílá rasa, černá rasa a ostatní (tyto rasy jsou přítomny v obou studiích).

Počet testovaných hypotéz je $m = \binom{3}{2} = 3$; podle Bonferroniho metody $\frac{\alpha}{m} = \frac{0,05}{3} = 0,0166$;

$|U| > U_{0,016}, U_{0,016} = 2.394$. Při porovnání černošských ras a skupin „Ostatní“ nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

5. Výsledky a diskuse

V praktické části bakalářské práce byli prozkoumané 3 hypotézy týkající se vlivu sociodemografických faktorů na výskyt diabetické retinopatie. V praktické části byly použity metoda chí-kvadrát a test hypotézy o parametrech dvou alternativních rozdělení. Při zkoumání faktorů rasy a věku v rámci jedné studii byly zjištěny statisticky významné rozdíly téměř ve všech případech. Bylo také zjištěno, že statisticky významné rozdíly se nejčastěji vyskytovaly při porovnávání bílé rasy s ostatními rasami. Třetí hypotéza o stejné pravděpodobnosti pro každou rasu a věkovou kategorii v různých zemích byla testována pouze v jednom případě (srovnání hrabství Gloucestershire a USA v letech 2005-2008). Ve zbývajících případech téměř všechny studie obsahovaly statisticky významné rozdíly v rozložení dat nebo obsahovaly různé kategorie faktorů. Statisticky významný rozdíl v rozložení může být způsoben rozdílnou strukturou dat ve studiích. (různé věkové kategorie, rasy, poměr mužů a žen, průměrný věk, typ diabetu pacientů ve studii atd).

Pro smysluplné porovnání prevalence diabetické retinopatie mezi zeměmi, regiony a etnickými skupinami jsou nutné mezinárodně dohodnuté standardy pro screeningové metody, diagnostická kritéria a datasey (stejně kategorie faktorů). Současně je však třeba nadále rozšiřovat spektrum faktorů ovlivňujících rozvoj diabetické retinopatie. Informace o životním prostředí by mohly poskytnout specifická data pro další objasnění vlivu rasy, etnické příslušnosti a věkové kategorie na výskyt diabetické retinopatie.

6. Závěr

Hlavním cílem práce bylo provést analýzu vlivu vybraných sociodemografických faktorů na prevalenci a průběh diabetické retinopatie (DR). Pro splnění cíle byly stanoveny tři vedlejší cíle.

Prvním vedlejším cílem práce bylo stanovit faktory, které mají vliv na prevalenci a průběh diabetické retinopatie na základě dostupných studií. Faktory byly stanoveny po konzultaci s odborníky ze společnosti Aireen. Význam těchto faktorů pro další vývoj produktu společnosti Aireen byl rozhodující. Studie byly vyhledány ve veřejně dostupných databázích a v odborných oftalmologických časopisech. Hledaná klíčová slova byla "Diabetická retinopatie, prevalence, faktory, screening, hypotéza, testování".

Druhým vedlejším cílem práce bylo definovat a ověřit hypotézy ohledně vlivu vybraných sociodemografických faktorů a délky typického intervalu prohlídek na prevalenci a průběh jednotlivých fází diabetické retinopatie. Byly stanoveny tři hypotézy:

- Vliv rasy na výskyt diabetické retinopatie.
- Vliv věkové kategorie na výskyt diabetické retinopatie
- Pravděpodobnost výskytu diabetické retinopatie je v různých zemích stejná pro každou rasu a věkovou kategorii

Hypotézy byly definovány a otestovány v praktické části této práce. V teoretické části bakalářské práce byly popsány intervaly lékařských prohlídek a jednotlivé fáze diabetické retinopatie.

Jako poslední vedlejší cíl bylo interpretovat výsledky a formulovat doporučení. Tento cíl byl realizován v předchozí kapitole "Výsledky a diskuse". Hlavním doporučením je vytvořit standardy pro každou fázi studie, aby byla dosažena homogenita dat.

Studie má některá omezení. Provedená analýza není komplexní metaanalýzou. Ve vztahu k výskytu diabetické retinopatie byly analyzovány pouze dva faktory. Vliv každého faktoru byl analyzován odděleně od ostatních. Analýza byla provedena bez rozdělení pacientů podle typu diabetu.

Tato bakalářská práce by mohla sloužit jako základ pro další komplexnější výzkum vlivu rasových a věkových faktorů na výskyt diabetické retinopatie.

7. Seznam použitých zdrojů

- 1) RYBKA, Jaroslav. *Diabetologie pro sestry*. Praha: Grada, 2006. Sestra (Grada). ISBN 80-247-1612-7.
- 2) HALUZÍK, Martin. *Průvodce léčbou diabetu 2. typu pro internisty*. 2., rozšířené vydání. Praha: Mladá fronta, 2015. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3660-3.
- 3) LEBL, Jan, Eva AL TAJI, Stanislava KOLOUŠKOVÁ, Štěpánka PRŮHOVÁ, Marta ŠNAJDEROVÁ a Zdeněk ŠUMNÍK. *Dětská endokrinologie a diabetologie*. Praha: Galén, [2016]. ISBN 978-80-7492-271-8.
- 4) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [online]. 2013, **37**(Supplement_1), S81-S90 [cit. 2021-8-10]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/dc14-S081
- 5) GUARIGUATA, L., U. LINNENKAMP, J. BEAGLEY, D.R. WHITING a N.H. CHO. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice* [online]. 2014, **103**(2), 176-185 [cit. 2021-8-10]. ISSN 01688227. Dostupné z: doi:10.1016/j.diabres.2013.11.003
- 6) SUN, Ye a Lois E.H. SMITH. Retinal Vasculature in Development and Diseases. *Annual Review of Vision Science* [online]. 2018, **4**(1), 101-122 [cit. 2021-8-10]. ISSN 2374-4642. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-vision-091517-034018
- 7) ČOUPEK, David. *Vybraná cévní onemocnění sítnice* [online]. Olomouc, 2016 [cit. 2021-08-10]. Dostupné z: <https://theses.cz/id/h3ehj4/>. Bakalářská práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce MUDr. Oldřich Chrapek, Ph.D.
- 8) BUDZINSKAYA, M. V., D. V. PETRACHKOV, O. A. SAVOCHKINA a D. D. ARZHUKHANOV. On classification of diabetic retinopathy. *Vestnik oftal'mologii* [online]. 2019, **135**(5) [cit. 2021-8-10]. ISSN 0042-465X. Dostupné z: doi:10.17116/oftalma2019135052272
- 9) TRYBUČKOVÁ, Lucie a Josef HYCL. *Diabetická retinopatie*. Praha: Triton, 2002. ISBN 80-7254-230-3.
- 10) BESZÉDEŠOVÁ, Natália. Screening diabetickej retinopatie: Screening for diabetic retinopathy. *Interní medicína pro praxi*. Olomouc: Solen, 2007, **9**(7-8), 345-348. ISSN 1212-7299.
- 11) HLOŽÁNEK, Martin a Blanka BRŮNOVÁ. *Přístrojová technika v oftalmologii*. Praha: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, 2006. ISBN 80-902160-9-9.
- 12) KROUPOVÁ, Hana. *Biomikroskopie oka* [online]. Brno, 2008 [cit. 2021-08-10]. Dostupné z: <https://is.muni.cz/th/hhqt6/>. Bakalářská práce. Masarykova univerzita, Lékařská fakulta. Vedoucí práce Tomáš JUREČKA.
- 13) JURÁČEK, Radek. *Detekce optického disku ze sekvencí snímků fundus kamery* [online]. Brno, 2018 [cit. 2021-8-10]. Dostupné z: <http://hdl.handle.net/11012/84276>. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií. Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Michal Hrach.
- 14) ŠVAMBERGOVÁ, Zuzana. *Diabetická retinopatie* [online]. Brno, 2014 [cit. 2021-08-10]. Dostupné z: <https://theses.cz/id/oa3o9u/>. Bakalářská práce. Masarykova univerzita, Lékařská fakulta. Vedoucí práce MUDr. Monika Synková.
- 15) MODJTAHEDI, Bobeck S., Christos THEOPHANOUS, Stephan CHIU, Tiffany Q. LUONG, Natasha NGUYEN a Donald S. FONG. Two-Year Incidence of Retinal Intervention in Patients With Minimal or No Diabetic Retinopathy on Telemedicine Screening. *JAMA Ophthalmology* [online]. 2019, **137**(4) [cit. 2021-8-10]. ISSN 2168-6165. Dostupné z: doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.6912

- 16) ECHOUFFO-TCHEUGUI, J. B., M. K. ALI, G. ROGLIC, R. A. HAYWARD a K. M. NARAYAN. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. *Diabetic Medicine* [online]. 2013, **30**(11), 1272-1292 [cit. 2021-8-10]. ISSN 07423071. Dostupné z: doi:10.1111/dme.12274
- 17) MISRA, A., M. O. BACHMANN, R. H. GREENWOOD, C. JENKINS, A. SHAW, O. BARAKAT, M. FLATMAN a C. D. JONES. Trends in yield and effects of screening intervals during 17 years of a large UK community-based diabetic retinopathy screening programme. *Diabetic Medicine* [online]. 2009, **26**(10), 1040-1047 [cit. 2021-8-10]. ISSN 07423071. Dostupné z: doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02820.x
- 18) THOMAS, R.L., S. HALIM, S. GURUDAS, S. SIVAPRASAD a D.R. OWENS. IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Research and Clinical Practice* [online]. 2019, **157** [cit. 2021-8-10]. ISSN 01688227. Dostupné z: doi:10.1016/j.diabres.2019.107840
- 19) TAYLOR-PHILLIPS, Sian, Hema MISTRY, Rachael LESLIE, Dan TODKILL, Alexander TSERTSVADZE, Martin CONNOCK a Aileen CLARKE. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *British Journal of Ophthalmology* [online]. 2015, **100**(1), 105-114 [cit. 2021-8-10]. ISSN 0007-1161. Dostupné z: doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305938
- 20) *Diabetic retinopathy screening: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm* [online]. 1. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe, 2020 [cit. 2021-8-10]. ISBN 9789289055321. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336660/9789289055321-eng.pdf>
- 21) Barometr diabetické retinopatie: současné problémy a perspektivy. *Medicinskoe obozrenie* [online]. 2019, **2019**(10), 7 [cit. 2021-8-8]. Dostupné z: <http://surl.li/acegi>
- 22) SOUČASNÉ METODICKÉ PŘÍSTUPY K LÉČBĚ DIABETICKÁ RETINOPATIE. *Vestník TGU* [online]. 2013, **2013**(6), 2 [cit. 2021-8-8]. Dostupné z: <http://surl.li/acefx>
- 23) *Diabetes Eye Health: a guide for health professionals* [online]. 1. Brussels: International Diabetes Federation (IDF), 2020 [cit. 2021-7-22]. ISBN 978-2-930229-82-9. Dostupné z: <https://idf.org/our-activities/care-prevention/eye-health/eye-health-guide.html>
- 24) SOSNA, Tomáš, Bohdana KALVODOVÁ a Terezie PELIKÁNOVÁ. DOPORUČENÉ POSTUPY PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU DIABETICKÉ RETINOPATIE. *Česká a slovenská oftalmologie* [online]. 2016, **2016**(6/2016), 8 [cit. 2021-8-6]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-oftalmologie/2016-6/doporucene-postupy-pro-diagnostiku-a-lecbu-diabeticke-retinopatie-60361/download?hl=cs>
- 25) Činnost oboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2013. *Aktuální informace Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky* [online]. 2015, **2015**(2/2015), 7 [cit. 2021-8-10]. Dostupné z: https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/ai_2015_02.pdf
- 26) *World report on vision* [online]. 1. Switzerland: World Health Organization, 2019 [cit. 2021-7-1]. ISBN 978-92-4-151657-0. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570>
- 27) ZHANG, Guihua, Haoyu CHEN, Weiqi CHEN a Mingzhi ZHANG. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in China: a multi-hospital-based cross-sectional study. *British Journal of Ophthalmology* [online]. 2017, **101**(12), 1591-1595 [cit. 2021-8-10]. ISSN 0007-1161. Dostupné z: doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310316
- 28) AL-MASKARI, Fatma a Mohammed EL-SADIG. Prevalence of diabetic retinopathy in the United Arab Emirates: a cross-sectional survey. *BMC Ophthalmology* [online].

- 2007, **7**(1) [cit. 2021-8-10]. ISSN 1471-2415. Dostupné z: doi:10.1186/1471-2415-7-11
- 29) LEWIS, Adam D., Ruth E. HOGG, Manju CHANDRAN, Lillian MUSONDA, Lorraine NORTH, Usha CHAKRAVARTHY, Sobha SIVAPRASAD a Geeta MENON. Prevalence of diabetic retinopathy and visual impairment in patients with diabetes mellitus in Zambia through the implementation of a mobile diabetic retinopathy screening project in the Copperbelt province: a cross-sectional study. *Eye* [online]. 2018, **32**(7), 1201-1208 [cit. 2021-8-10]. ISSN 0950-222X. Dostupné z: doi:10.1038/s41433-018-0055-x
- 30) THOMAS, R. L., L. DISTILLER, S. D. LUZIO, S. R. CHOWDHURY, V. J. MELVILLE, B. KRAMER a D. R. OWENS. Ethnic Differences in the Prevalence of Diabetic Retinopathy in Persons With Diabetes When First Presenting at a Diabetes Clinic in South Africa. *Diabetes Care* [online]. 2013, **36**(2), 336-341 [cit. 2021-8-10]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/dc12-0683
- 31) MATHUR, Rohini, Krishnan BHASKARAN, Emma EDWARDS, Helen LEE, Nishi CHATURVEDI, Liam SMEETH a Ian DOUGLAS. Population trends in the 10-year incidence and prevalence of diabetic retinopathy in the UK: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink 2004–2014. *BMJ Open* [online]. 2017, **7**(2) [cit. 2021-8-10]. ISSN 2044-6055. Dostupné z: doi:10.1136/bmjopen-2016-014444
- 32) KOZIOŁ, Milena, Michał S. NOWAK, Monika UDZIELA, Paweł PIĄTKIEWICZ, Iwona GRABSKA-LIBEREK a Jacek P. SZAFLIK. First nation-wide study of diabetic retinopathy in Poland in the years 2013–2017. *Acta Diabetologica* [online]. 2020, **57**(10), 1255-1264 [cit. 2021-8-10]. ISSN 0940-5429. Dostupné z: doi:10.1007/s00592-020-01540-6
- 33) LI, Jeany Q., Thomas WELCHOWSKI, Matthias SCHMID, Julia LETOW, Caroline WOLPERS, Isabel PASCUAL-CAMPS, Frank G. HOLZ a Robert P. FINGER. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology* [online]. 2020, **35**(1), 11-23 [cit. 2021-8-10]. ISSN 0393-2990. Dostupné z: doi:10.1007/s10654-019-00560-z
- 34) Causes of Vision Loss Diabetic Retinopathy. *The International Agency for the Prevention of Blindness (IAPB)* [online]. England & Wales: IAPB, 2021 [cit. 2021-7-25]. Dostupné z: <https://www.iapb.org/learn/vision-atlas/causes-of-vision-loss/diabetic-retinopathy/>
- 35) PELIKÁNOVÁ, Terezie. Diabetická retinopatie: patogeneze a terapeutické implikace. *Vnitřní lékařství*. 2016, (7-8/2016), 9.
- 36) *IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019* [online]. 9. International Diabetes Federation: International Diabetes Federation, 2019 [cit. 2021-8-7]. ISBN 978-2-930229-87-4. Dostupné z: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFAT_LAS9e-final-web.pdf
- 37) REMA, Mohan, Sundaram PREMKUMAR, Balaji ANITHA, Raj DEEPA, Rajendra PRADEEPA a Viswanathan MOHAN. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Urban India: The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES) Eye Study, I. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [online]. 2005, **46**(7) [cit. 2021-8-10]. ISSN 1552-5783. Dostupné z: doi:10.1167/iovs.05-0019
- 38) ZHANG, Xinzhi, Jinan B. SAADDINE, Chiu-Fang CHOU, et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* [online]. 2010, **304**(6) [cit. 2021-8-10]. ISSN 0098-7484. Dostupné z: doi:10.1001/jama.2010.1111

- 39) EL-ELA, M. H., A. A. AZEEM, H. I. ELBASTAWISY a Z. M. OSMAN. Population genetic study of diabetes and diabetic retinopathy among Egyptians. *Bratislava Medical Journal* [online]. 2013, **113**(10), 595-598 [cit. 2021-8-10]. ISSN 1336-0345. Dostupné z: doi:10.4149/BLL_2012_133
- 40) ILAHUN, Melkamu, Teshome GOBENA, Diriba DEREJE, Mengistu WELDE a Getachew YIDEG. Prevalence of Diabetic Retinopathy and Its Associated Factors among Diabetic Patients at Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia, 2019: Hospital-Based Cross-Sectional Study/p. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* [online]. 2020, **13**, 2179-2187 [cit. 2021-8-10]. ISSN 1178-7007. Dostupné z: doi:10.2147/DMSO.S260694
- 41) KOLÁŘ, Petr. *Věkem podmíněná makulární degenerace*. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-2605-2
- 42) MATEEN, Muhammad, Junhao WEN, Mehdi HASSAN, Nasrullah NASRULLAH, Song SUN a Shaukat HAYAT. Automatic Detection of Diabetic Retinopathy: A Review on Datasets, Methods and Evaluation Metrics. *IEEE Access* [online]. 2020, **8**, 48784-48811 [cit. 2021-8-17]. ISSN 2169-3536. Dostupné z: doi:10.1109/ACCESS.2020.2980055
- 43) RÊGO, Sílvia, Marco DUTRA-MEDEIROS, Filipe SOARES a Matilde MONTEIRO-SOARES. Screening for Diabetic Retinopathy Using an Automated Diagnostic System Based on Deep Learning: Diagnostic Accuracy Assessment. *Ophthalmologica* [online]. 2021, **244**(3), 250-257 [cit. 2021-8-17]. ISSN 0030-3755. Dostupné z: doi:10.1159/000512638
- 44) LI, Feng, Zheng LIU, Hua CHEN, Minshan JIANG, Xuedian ZHANG a Zhizheng WU. Automatic Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs Based on Deep Learning Algorithm. *Translational Vision Science & Technology* [online]. 2019, **8**(6) [cit. 2021-8-17]. ISSN 2164-2591. Dostupné z: doi:10.1167/tvst.8.6.4
- 45) SCANLON, Peter H., Clareece R. NEVILL, Irene M. STRATTON, et al. Prevalence and incidence of diabetic retinopathy (DR) in the UK population of Gloucestershire. *Acta Ophthalmologica* [online]. [cit. 2021-11-29]. ISSN 1755-375X. Dostupné z: doi:10.1111/aos.14927
- 46) CHENG, Y. J., E. W. GREGG, L. S. GEISS, et al. Association of A1C and Fasting Plasma Glucose Levels With Diabetic Retinopathy Prevalence in the U.S. Population: Implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care* [online]. 2009, **32**(11), 2027-2032 [cit. 2021-11-29]. ISSN 0149-5992. Dostupné z: doi:10.2337/dc09-0440
- 47) Papali'i-Curtin A. T., Dalziel D. M. Prevalence of diabetic retinopathy and maculopathy in Northland, New Zealand: 2011–2012. *New Zealand Medical Journal*. 2013;126(1383):20–28. - PubMed
- 48) LUO, Huabin, Ronny A. BELL, Seema GARG, Doyle M. CUMMINGS, Shivajirao P. PATIL a Katherine JONES. Trends and Racial/Ethnic Disparities in Diabetic Retinopathy Among Adults with Diagnosed Diabetes in North Carolina, 2000–2015. *North Carolina Medical Journal* [online]. 2019, **80**(2), 76-82 [cit. 2021-11-29]. ISSN 0029-2559. Dostupné z: doi:10.18043/ncm.80.2.76
- 49) ZHANG, Yifei, Juan SHI, Ying PENG, et al. Artificial intelligence-enabled screening for diabetic retinopathy: a real-world, multicenter and prospective study. *BMJ Open Diabetes Research & Care* [online]. 2020, **8**(1) [cit. 2021-11-29]. ISSN 2052-4897. Dostupné z: doi:10.1136/bmjdr-2020-001596
- 50) RAMAN, Rajiv, Suganeswari GANESAN, Swakshyar Saumya PAL, Vaitheeswaran KULOTHUNGAN a Tarun SHARMA. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in rural India. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study III (SN-DREAMS III), report no 2. *BMJ Open Diabetes*

Research & Care [online]. 2014, 2(1) [cit. 2021-11-29]. ISSN 2052-4897. Dostupné z: doi:10.1136/bmjdr-2013-000005

- 51) MIHALOVÁ, Sára. Testování hypotéz v kontingenčních tabulkách [online]. Olomouc, 2015 [cit. 2022-01-25]. Dostupné z: <https://theses.cz/id/bya8mz/>. Bakalářská práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce RNDr. PhDr. Ivo Müller, Ph.D.
- 52) Kába, Bohumil & Svatošová, Libuše & statistiky, Česká. (2022). Statistika /. Vyd. 3. Dot. 2003, 2. dot. 2004, 3. dot. 2005, 4. dot. [2008] Pro stud. oboru TF
- 53) ZATLOUKALOVÁ, Hana. Obecné metody mnohonásobného porovnávání [online]. Olomouc, 2016 [cit. 2022-03-13]. Dostupné z: <https://theses.cz/id/d9x9sa/>. Diplomová práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta. Vedoucí práce doc. RNDr. Eva Fišerová, Ph.D.