

1型糖尿病患者视网膜病变的危险因素分析

邓嘉进,叶静文

引用:邓嘉进,叶静文. 1型糖尿病患者视网膜病变的危险因素分析. 国际眼科杂志 2021;21(7):1236-1239

基金项目:佛山市卫生和计生局医学科研课题(No.20190272)
作者单位:(528200)中国广东省佛山市,南方医科大学附属南海医院眼科

作者简介:邓嘉进,毕业于中国医科大学,硕士研究生,主治医师,研究方向:白内障、屈光学。

通讯作者:叶静文,毕业于广州医科大学,硕士研究生,副主任医师,研究方向:糖尿病的诊治. 113660794@qq.com

收稿日期:2021-02-04 修回日期:2021-05-25

摘要

目的:探讨1型糖尿病(T1DM)患者视网膜病变(DR)的危险因素。

方法:回顾性研究。选取2010-01/2020-10在南方医科大学附属南海医院就诊的204例T1DM患者,根据眼底表现将患者分为DR组(71例)和无DR组(133例),其中DR组包括非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)组(48例)和增殖期糖尿病视网膜病变(PDR)组(23例)。采集其临床资料并检测相关生化指标。通过单因素分析DR/PDR的相关因素,采用多因素Logistic回归分析DR/PDR的危险因素并绘制受试者工作特征曲线(ROC)。

结果:T1DM患者的发病年龄、病程、糖化血红蛋白(HbA1c),合并高血压、高脂血症、糖尿病肾病(DN)、糖尿病周围神经病变(DPN)与DR有关($P<0.05$)。病程、体质指数(BMI)、收缩压(SBP),合并高脂血症、DN、DPN与PDR有关。Logistic回归分析结果显示病程($OR=1.130, P<0.001$)和HbA1c($OR=2.734, P<0.001$)是发生DR的危险因素;病程($OR=1.144, P=0.005$)和合并DN($OR=6.500, P=0.001$)是发生PDR的危险因素。ROC曲线分析结果显示,病程和HbA1c预测DR发生的曲线下面积(AUC)分别为0.720、0.727,截断值分别为15.1a、8.2%,敏感性分别为50.7%、76.1%,特异性分别为86.5%、59.4%。病程预测PDR发生的AUC为0.713,截断值为18.5a,敏感性为73.9%,特异性为60.4%。

结论:T1DM患者视网膜病变与糖尿病发病年龄较晚有关。糖尿病病程和高血糖是DR的主要影响因素。HbA1c与DR的发生相关,DN与PDR的发生相关。

关键词:1型糖尿病;糖尿病视网膜病变;危险因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.7.21

Risk factors for diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus

Jia-Jin Deng, Jing-Wen Ye

Foundation item: Medical Research Topics of Foshan Health and Family Planning Bureau (No.20190272)

Department of Ophthalmology, Nanhai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan 528200, Guangdong Province, China

Correspondence to: Jing-Wen Ye. Department of Ophthalmology, Nanhai Hospital Affiliated to Southern Medical University, Foshan 528200, Guangdong Province, China. 113660794@qq.com
Received:2021-02-04 Accepted:2021-05-25

Abstract

• **AIM:** To explore the risk factors for diabetic retinopathy (DR) in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

• **METHODS:** A total of 204 patients with T1DM in recent 10a were enrolled. The patients were divided into DR group ($n=71$) and non-DR group ($n=133$). The clinical information was collected and relevant biochemical indices were detected. Univariate and multivariate Logistic regression were used to assess the relationship between potential risk factors and DR/proliferative diabetic retinopathy (PDR). The value of risk factors in predicting DR/PDR was evaluated by drawing receiver operating characteristic curve (ROC).

• **RESULTS:** The age of onset, longer duration of diabetes, HbA1c, hypertension, hyperlipidemia, diabetic nephropathy (DN), diabetic peripheral neuropathy (DPN) were related to DR ($P<0.05$) in patients with T1DM. Longer duration of diabetes, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), hyperlipidemia, DN, DPN were related to PDR. Logistic regression analysis indicated that longer duration of diabetes ($OR=1.130, P<0.001$) and HbA1c ($OR=2.734, P<0.001$) were risk factors of DR. Longer duration of diabetes ($OR=1.144, P=0.005$) and DN ($OR=6.500, P=0.001$) were risk factors of PDR. The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of the disease course and HbA1c predicting the occurrence of DR were 0.720 and 0.727, respectively. The cutoff values were 15.1a and 8.2%, respectively. The sensitivity was 50.7% and 76.1%, and the specificity was 86.5% and 59.4%, respectively. The AUC for predicting PDR was 0.713, the best cutoff value was 18.5a, the sensitivity was 73.9%, and the specificity was 60.4%.

• **CONCLUSION:** Retinopathy is associated with age of onset in patients with T1DM. Duration of disease and hyperglycemia are the major influencing factor for DR. HbA1c is associated with DR. DN is associated with PDR occurrence.

• **KEYWORDS:** type 1 diabetes mellitus; diabetic retinopathy; risk factors

Citation: Deng JJ, Ye JW. Risk factors for diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(7):1236-1239

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)属于糖尿病微血管病变的一种,是1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)人群视力障碍和失明的主要原因,并给患者和社会带来沉重的经济负担。确定T1DM视网膜病变发展的影响因素对于降低该并发症的发生率至关重要。其中增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)更有可能导致严重的视力障碍^[1],所以分析其发病风险因素尤为重要。目前国内关于T1DM视网膜病变的影响因素鲜有报道。本研究回顾性分析T1DM患者视网膜病变的临床资料,对影响DR的相关危险因素进行分析。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2010-01/2020-10于南方医科大学附属南海医院就诊的T1DM患者204例。纳入对象为随机抽样样本,T1DM的诊断依据为1999年WHO的诊断标准。DR确诊按照国际临床分类法。如果有不对称的视网膜病变,则使用情况较差的眼睛进行分类。排除标准:(1)晶状体混浊无法进行眼底检查;(2)存在非糖尿病引起的眼底病变;(3)在纳入研究前的3a内没有行眼底检查和代谢指标评估的患者。本研究经医学伦理委员会批准。检查项目均经过患者同意,并签署知情同意书。

1.2 方法 根据住院或门诊记录采集患者吸烟史,是否符合高血压、高脂血症、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)及糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)等信息。收集身高、体质量、血压等数据;统计降压药、降脂药等可能会影响糖尿病血管并发症风险的药物使用情况。使用全自动生化仪测定患者空腹血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)。利用高压液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)。体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高²(m²)。使用中国人MDRD公式:175×(SCr)-1.234×年龄-0.179×0.79(女性)估算肾小球滤过率(eGFR)。眼底检查:所有患者均予复方托吡卡胺滴眼液散瞳,15min滴1次,共4次,经充分散瞳后行裂隙灯下眼底镜检查眼底。非增殖期糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)包括微血管瘤、硬性渗出、点片状出血及棉绒斑;PDR包括新生血管形成、玻璃体纤维化及视网膜脱离。根据视网膜表现将所有患者分为DR组和无DR组,其中DR组包括NPDR组和PDR组。

统计学分析:采用SPSS25.0软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Logistic回归法进行危险因素分析。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价DR危险因素预测DR、PDR发生的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般情况 纳入研究的204例患者中男113例(55.4%),女91例(44.6%);发病年龄6~46(平均26±15.3)岁;病程6~27(平均17.3±7.4)a。无DR组133例(65.2%),DR组71例(34.8%);DR组包括NPDR组48例(23.5%)、PDR组23例(11.3%)。

2.2 DR/PDR影响因素的单因素分析 DR组与无DR组

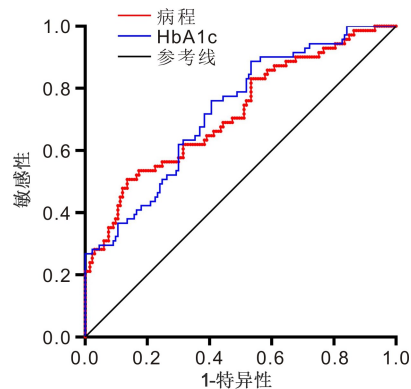


图1 病程和HbA1c预测T1DM患者发生DR的ROC曲线。

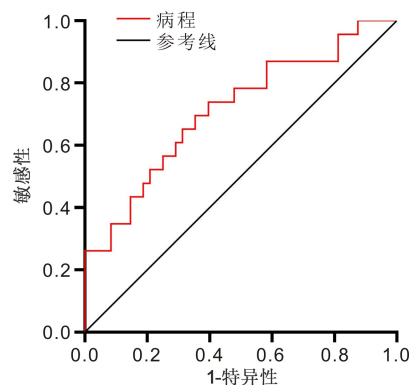


图2 病程预测T1DM患者发生PDR的ROC曲线。

患者相比,糖尿病发病年龄更晚,病程更长、HbA1c更高,更容易合并高血压、高脂血症、DN、DPN,eGFR更低($P < 0.05$)。在DR患者中,PDR组与NPDR组相比,糖尿病病程更长,BMI、收缩压(SBP)更高,更容易合并高脂血症、DN、DPN($P < 0.05$)。用药情况方面,更多的DR患者需使用降压及降脂药物治疗($P < 0.05$)。患者的性别、是否吸烟、舒张压(DBP)、血脂、UA与DR无关(均 $P > 0.05$),见表1。

2.3 DR/PDR影响因素的多因素分析 多因素Logistic回归分析显示,糖尿病病程、HbA1c是DR的危险因素(表2),糖尿病病程、DN是PDR的危险因素(表3)。

2.4 ROC曲线的绘制 病程和HbA1c在预测DR发生的AUC分别为0.720、0.727,95%CI分别为0.645~0.794、0.656~0.799。以病程取15.1a作为截断值,预测DR的敏感性为50.7%,特异性为86.5%。以HbA1c取8.2%作为截断值,预测DR的敏感性为76.1%,特异性为59.4%,见图1,表4。病程在预测PDR发生的AUC为0.713,95%CI为0.581~0.844;以病程取18.5a作为截断值,预测PDR的敏感性为73.9%,特异性为60.4%,见图2,表5。

3 讨论

DR是T1DM患者主要并发症之一,它分为NPDR和PDR。NPDR代表视网膜脱离的早期阶段,因血管通透性增加和毛细血管闭塞导致微血管瘤、出血和硬性渗出。PDR是糖尿病视网膜病变的一个更晚期阶段,其特征是新生血管形成。在此阶段,当新的异常血管出血进入玻璃体(玻璃体出血)或出现牵引性视网膜脱离时,患者可能会出现严重的视力障碍^[2]。发病年龄被认为是T1DM视网膜病变发展的一个重要危险因素^[3-4],但不同年龄段发病与DR的关系尚有争议。本研究提示DR患者较无DR

表1 单因素分析 DR/PDR 发生的影响因素

相关因素	有无合并 DR				DR 组			
	无 DR 组	DR 组	t/x^2	P	NPDR 组	PDR 组	t/x^2	P
性别(男/女,例)	70/63	43/28	1.179	0.278	30/18	13/10	0.233	0.630
吸烟(例,%)	25(18.8)	18(25.4)	1.196	0.274	13(27.1)	8(34.8)	0.443	0.506
发病年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	16.8±3.78	22.7±4.34	2.258	0.025	24±6.78	25±7.58	0.756	0.452
病程($\bar{x}\pm s$,a)	9.2±6.20	15.3±7.78	6.094	<0.001	13.9±5.80	18.6±6.28	3.075	0.003
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	8.04±0.83	8.81±0.91	6.130	<0.001	8.56±2.13	9.01±2.76	1.861	0.067
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.4±3.3	22.3±4.1	0.170	0.865	23.2±4.1	25.6±4.3	2.468	0.016
SBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	123±12	130±13	0.936	0.35	124±15	136±16	2.041	0.045
DBP($\bar{x}\pm s$,mmHg)	73±10	72±11	0.279	0.78	71±11	73±13	0.591	0.556
合并高血压(例,%)	15(11.3)	36(50.7)	38.4	<0.001	24(50.0)	16(69.6)	2.42	0.120
合并高脂血症(例,%)	20(15.0)	38(53.5)	33.7	<0.001	13(27.1)	19(82.6)	19.4	<0.001
合并 DN(例,%)	8(6.0)	30(42.3)	40.1	<0.001	8(16.7)	13(56.5)	11.8	0.001
合并 DPN(例,%)	8(6.0)	20(28.2)	19.2	0.004	5(10.4)	10(43.5)	10.2	0.001
使用高血压药物(例,%)	13(9.8)	33(46.5)	76.8	<0.001	20(41.7)	13(56.5)	1.379	0.240
使用降脂药物(例,%)	15(11.3)	33(46.5)	42.9	<0.001	12(25.0)	15(65.2)	10.7	0.001
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.56±1.75	4.87±1.54	0.215	0.83	4.68±1.88	4.79±2.13	0.106	0.916
HDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.08±0.41	0.94±0.33	0.779	0.437	1.01±0.39	0.89±0.32	0.110	0.913
LDL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.2±0.80	2.5±0.87	0.306	0.76	2.3±0.71	2.58±0.82	1.326	0.189
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.6±0.65	1.7±0.88	0.757	0.45	1.5±0.45	1.7±0.79	1.677	0.098
UA($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	260.8±99.8	253.7±95.9	1.166	0.245	248.9±102.8	256.7±107.2	0.746	0.458
eGFR[$\bar{x}\pm s$,mL/(min·1.73m ²)]	96.9±31.80	86.4±29.77	2.905	0.004	85.9±27.80	86.8±30.14	0.148	0.883

表2 Logistic 回归分析 T1DM 患者发生 DR 的危险因素

相关因素	回归系数	标准误	Wald 值	OR	95%CI	P
病程	0.122	0.023	27.777	1.130	1.080~1.183	<0.001
HbA1c	1.006	0.191	27.706	2.734	1.880~3.976	<0.001

表3 Logistic 回归分析 T1DM 患者发生 PDR 的危险因素

相关因素	回归系数	标准误	Wald 值	OR	95%CI	P
合并糖尿病肾病	1.872	0.572	10.717	6.500	2.119~19.935	0.001
病程	0.134	0.048	7.856	1.144	1.041~1.256	0.005

表4 病程和 HbA1c 预测 T1DM 患者发生 DR 的 ROC 曲线分析结果

相关因素	AUC	P	95%CI		截断值	敏感性(%)	特异性(%)	最大约登指数
			下限	上限				
病程(a)	0.720	<0.001	0.645	0.794	15.1	50.7	86.5	0.372
HbA1c(%)	0.727	<0.001	0.656	0.799	8.2	76.1	59.4	0.355

表5 病程预测 T1DM 患者发生 PDR 的 ROC 曲线分析结果

相关因素	AUC	P	95%CI		截断值	敏感性(%)	特异性(%)	最大约登指数
			下限	上限				
病程(a)	0.713	0.0039	0.581	0.844	18.5	73.9	60.4	0.343

患者 T1DM 的发病年龄大,相似地,Forga 等^[5]研究了从儿童期到中年期不同年龄段发病的 T1DM 患者,发现年龄较大的患者 DR 的发生率较高。另外有研究^[3]提示,≤5 岁发病的 T1DM 患者 DR 出现时间相对于其他年龄段较晚。这可能是因为“保护因子”发生在青春期开始之前^[6]。

目前糖尿病病程和血糖控制为影响 T1DM 患者发生 DR 的公认因素。本研究提示糖尿病病程与 DR/PDR 发生呈正相关,校正了其他影响因素后,糖尿病病程仍是

T1DM 患者发生 DR/PDR 的影响因子,与既往研究结果相似^[7-11]。威斯康星糖尿病视网膜病变流行病学研究(WESDR)提示 DR 的 25a 累积进展率为 83%,发展为 PDR 的进展率为 42%^[7]。本研究 ROC 曲线分析提示病程预测 DR 和 PDR 的 AUC 分别为 0.720、0.713,截断值分别为 15.1、18.5a,敏感性分别为 50.7%、73.9%,特异性分别为 86.5%、60.4%,提示病程与 DR 的发生及严重程度相关。

HbA1c 反映患者近 2~3mo 血糖平均水平,是评价患者血糖控制的指标。多项研究^[3,7,10,12]证实,HbA1c 升高与 T1DM 患者 DR 发生有关。本研究提示 HbA1c 是 DR 发生的影响因子;ROC 曲线分析提示 HbA1c 的 AUC 为 0.727;以 HbA1c 8.2% 作为截断值,预测 DR 的敏感性为 76.1%,特异性为 59.4%,提示 HbA1c 大于 8.2% 的 T1DM 患者可能发生 DR 的危险性更大。另外,有研究^[13]提示,长期 HbA1c 低于 6.5% 的患者发生视网膜病变的时间明显晚于 HbA1c 高于 6.5% 的患者。高血糖在视网膜微血管损伤的发病机制中起重要作用,包括多元醇通路、晚期糖基化终末产物堆积、蛋白激酶 C(PKC) 途径和己糖胺通路等多种代谢途径,与血管损伤有关^[14]。强化降糖治疗可减少 T1DM 患者 DR 的发生^[15],因此近年来随着胰岛素强化降糖治疗的普及,DR 的发病率和进展率总体有所下降^[10]。

以往的流行病学研究提示高血压是 DR 的危险因素^[7,10]。本研究中,合并高血压的患者 DR 发病率更高,其中 PDR 患者 SBP 明显升高。然而,目前通过治疗高血压来降低 DR 风险的证据不足。有研究^[16]提示,强化降压治疗可在一定程度降低 DR 的发病率,但不能降低 DR 进展的风险。

在脂代谢方面,我们的研究提示 DR 组与无 DR 组患者相比,PDR 组与 NPDR 组相比,更容易合并高脂血症,但因患者已使用降脂药物,所以各组间血脂水平无明显统计学差异。尽管在许多其他研究中,血脂与 DR 的关系并不一致^[10,17-18],但已有研究表明,视网膜毛细血管中的低密度脂蛋白外渗及其随后的氧化反应可能与 DR 的发生和发展有关^[19]。既往研究^[20-21]提示,视网膜硬性渗出物、DR 的组成部分,以及随后的视力恶化与总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇密切相关。

本研究提示, DN 与 DR/PDR 相关, DN 为 PDR 的影响因子,与既往研究结果相似^[7,17]。有研究^[10]提示,尿蛋白排泄率增加为 PDR 的危险因素。我们认为 DN 与 DR 相关的原因 DN 和 DR 同属于糖尿病微血管病变,发病机制类似。

我们的研究提示 DR 组患者 eGFR 降低,可能与该组患者与无 DR 组患者相比发病年龄相对较大、糖尿病病程较长导致入组时年龄相对较大有关。另外我们的研究提示吸烟与 DR 无关;校正了其他影响因素后, DPN 也与 DR 无关。

目前关于 T1DM 视网膜病变危险因素的研究数据主要来自高加索人群^[22],而我国尚缺乏类似研究。本研究具有一定局限性,包括:(1)样本量较小;(2)这是一个横断面研究;(3)这项研究的对象为单中心的同质人群,因此不能将结果推广到其他人群。可能需要多中心、大样本及较长时间的随访研究来阐明 T1DM 患者发生 DR 的影响因素。

综上所述,T1DM 患者视网膜病变与糖尿病发病年龄较晚有关。糖尿病病程和高血糖是 DR 的主要影响因素。HbA1c 与 DR 的发生相关, DN 与 PDR 的发生相关。建议对 T1DM 患者进行多因素管理。

参考文献

1 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35(3): 556-564
2 Wang W, Lo A. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments.

Int J Mol Sci 2018;19(6):1816

3 Nordwall M, Fredriksson M, Ludvigsson J, et al. Impact of age of onset, puberty, and glycemic control followed from diagnosis on incidence of retinopathy in type 1 diabetes: the VISS study. *Diabetes Care* 2019;42(4):609-616

4 Kullberg CE, Abrahamsson M, Arnqvist HJ, et al. Prevalence of retinopathy differs with age at onset of diabetes in a population of patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002;19(11):924-931

5 Forga L, Goñi MJ, Ibáñez B, et al. Influence of age at diagnosis and time-dependent risk factors on the development of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Res* 2016;2016:9898309

6 Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ, et al. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989;12(10):686-693

7 Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2008;115(11):1859-1868

8 Larsen MB, Henriksen JE, Grauslund J, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy in 17 152 patients from the island of Funen, Denmark. *Acta Ophthalmol* 2017;95(8):778-786

9 Laiginhas R, Madeira C, Lopes M, et al. Risk factors for prevalent diabetic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Endocrine* 2019;66(2):201-209

10 Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, et al. Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Dia Care* 2019;42(5):875-882

11 Madeira C, Lopes M, Laiginhas R, et al. Changing trends in the prevalence of diabetic retinopathy in type 1 diabetes mellitus from 1990 to 2018;a retrospective study in a Portuguese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;158:107891

12 Lind M, Pivodic A, Svensson AM, et al. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ* 2019;366:14894

13 Hammes HP, Kerner W, Hofer S, et al. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes - a contemporary analysis of 8, 784 patients. *Diabetologia* 2011;54(8):1977-1984

14 Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54(6):1615-1625

15 Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-986

16 Do DV, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD006127

17 Schreur V, van Asten F, Ng H, et al. Risk factors for development and progression of diabetic retinopathy in Dutch patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2018;96(5):459-464

18 Klein BE, Myers CE, Howard KP, et al. Serum lipids and proliferative diabetic retinopathy and macular edema in persons with long-term type 1 diabetes mellitus: the Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(5):503-510

19 Wu M, Chen Y, Wilson K, et al. Intraretinal leakage and oxidation of LDL in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(6):2679-2685

20 Chew EY. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1996;114(9):1079

21 Klein BEK, Moss SE, Klein R, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XIII. relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98(8):1261-1265

22 Fugger L, McVean G, Bell JI. Genomewide association studies and common disease—realizing clinical utility. *N Engl J Med* 2012;367(25):2370-2371