

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

DISERTAČNÍ PRÁCE

Doktorský studijní program
Oční lékařství

Léčba cystoidního makulárního edému mikropulsním laserem

Micropulse laser therapy of cystoid macular edema

MUDr. Martina Závorková

Školitel: prof. MUDr. Naďa Jirásková, Ph.D.

Hradec Králové, 2023

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

Hradec Králové, 2023

Martina Závorková

Poděkování

Děkuji za pomoc a rady při přípravě odborných článků, přípravě dizertační práce a za podporu při celém studiu prof. MUDr. Nadě Jiráskové, Ph.D. Děkuji MUDr. Ivaně Liehneové, Ph.D. za podporu během studia a pomoc při přípravě odborných článků. Děkuji doc. MUDr. Josefu Richterovi, CSc. za spolupráci při tvorbě odborných článků a za náhled na diabetickou retinopatii z oboru klinické imunologie. Děkuji prof. RNDr. Václavu Větvíčkoví, Ph.D. za pomoc při tvorbě odborných článků. Děkuji MUDr. Lidmile Procházkové, Ph.D. za pomoc při přípravě odborných publikací a za předávání jejích zkušeností s léčbou diabetické retinopatie. Děkuji MUDr. Pavlu Sušickému a MUDr. Radomíru Machovi za předávání jejích zkušeností v oboru oftalmologie zvláště v začátcích mé praxe. Děkuji RNDr. Evě Čermákové za pomoc při statistickém vyhodnocování výsledků této práce. Dále děkuji všem spoluautorům odborných publikací za jejich spolupráci.

OBSAH

Seznam použitých zkratk	5
Souhrn	
Souhrn česky	6
Souhrn anglicky	7
Úvod do problematiky	9
Cíle dizertační práce	14
Metody a soubor	15
Výsledky	24
Diskuse	77
Závěr	86
Seznam citací použité literatury	87
Přílohy:	
Příloha 1: Seznam tabulek	91
Příloha 2: Seznam grafů	93

Seznam použitých zkratek

Anti-VEGF – protilátka proti VEGF
AQP3 – aquaporin 3
CMP – cévní mozková příhoda
CRT – centrální tloušťka sítnice (central retinal thicknes)
DM – diabetes mellitus
DME – diabetický makulární edém
DR – diabetická retinopathie
ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
F-PMFK – fixní podprahová mikropulsní fotokoagulace
FA – fluorescenční angiografie
FK – fotokoagulace
HbA1c – glykovaný hemoglobin
IM – infarkt myokardu
KSME – klinicky signifikantní makulární edém
MA – mikroaneurysma
Nd-YAG laser – Neodym - Yttrium Aluminium Granátový laser
NKZO – nejlépe korigovaná zraková ostrost
OCT – optická koherenční tomografie
PAD – perorální antidiabetika
PMFK – podprahová mikropulsní fotokoagulace
PPV – pars plana vitrektomie
PRFK – panretinální fotokoagulace
TMV – celkový objem makuly (total macular volume)
V-PMFK – variabilní podprahová mikropulsní fotokoagulace
VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

Souhrn:

Úvod: Diabetická retinopatie (DR) a diabetický makulární edém (DME) jsou závažné komplikace diabetes mellitus (DM). DME je nejčastějším projevem DR, který způsobuje pokles vízu. Tato práce prezentuje výsledky sledování pacientů s DME po léčbě mikropulsním laserem s vlnovou délkou 577nm.

Metody a soubor: Do souboru bylo zařazeno celkem 167 očí 111 pacientů s DME, všichni pacienti byli sledováni minimálně 1 rok. Celkem 70 očí 47 pacientů bylo sledováno 3 roky a 52 očí 34 pacientů bylo sledováno 5 let. Všichni pacienti v souboru nesplňovali kritéria pro úhradu léčby DME intravitreálním podáním anti-vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (anti-VEGF) nebo si ji nepřáli podstoupit. Před zařazením do studie bylo u všech očí provedeno ošetření sítnice mimo makulu standardním laserem podle typu diabetické retinopatie (DR). Při vstupu do studie bylo provedeno ošetření DME mikropulsním laserem. Kontroly následovaly každé 3 měsíce v prvním roce a každých 4 až 6 měsíců v následujících letech. Ošetření laserem bylo podle potřeby opakováno, léčba nebyla kombinována s fokálním laserem makuly ani anti-VEGF terapií.

Výsledky: V souboru sledovaném 1 rok byla centrální tloušťka sítnice (CRT) na počátku průměrně $378,8 \pm 133,0 \mu\text{m}$ a po roce $333,9 \pm 126,8 \mu\text{m}$ (rozdíl $-45,0 \pm 143,3 \mu\text{m}$), objem makuly (TMV) byl na počátku $9,834 \pm 1,630 \text{ mm}^3$ a po roce $9,522 \pm 1,473 \text{ mm}^3$ (rozdíl $-0,312 \pm 0,912 \text{ mm}^3$) a nejlépe korigovaná zraková ostrost (NKZO) byla na počátku $67,0 \pm 12,0$ písmene ETDRS a po roce $67,3 \pm 12,9$ písmene ETDRS (rozdíl $+0,3 \pm 8,1$ písmene ETDRS).

Ve tříletém souboru byla CRT na počátku průměrně $373,6 \pm 131,0 \mu\text{m}$ a po 3 letech $311,6 \pm 136,4 \mu\text{m}$ (rozdíl $-61,6 \pm 188,8 \mu\text{m}$), TMV byl na počátku $9,826 \pm 1,436 \text{ mm}^3$ a po 3 letech $9,303 \pm 1,279 \text{ mm}^3$ (rozdíl $-0,522 \pm 1,518 \text{ mm}^3$) a NKZO byla na počátku $67,9 \pm 11,7$ písmene ETDRS a po 3 letech $66,3 \pm 13,1$ písmene ETDRS (rozdíl $-1,6 \pm 10,1$ písmene ETDRS).

V pětiletém souboru byla CRT na počátku průměrně $345,9 \pm 122,6 \mu\text{m}$ a po 5 letech $256,4 \pm 98,4 \mu\text{m}$ (rozdíl $-89,5 \pm 153,6 \mu\text{m}$), TMV byl na počátku $9,867 \pm 1,434 \text{ mm}^3$ a po 5 letech $8,631 \pm 0,721 \text{ mm}^3$ (rozdíl $-1,055 \pm 1,294 \text{ mm}^3$) a NKZO byla na počátku $70,0 \pm 10,1$ písmene ETDRS a po 5 letech $66,9 \pm 12,1$ písmene ETDRS (rozdíl $-3,1 \pm 10,9$ písmene ETDRS).

Závěr: Léčba DME mikropulsním laserem se z pohledu dlouhodobého sledování jeví jako účinná metoda, její hlavní výhodou je, že nedochází k tvorbě jizev na sítnici, a proto ji lze dle potřeby opakovat či kombinovat s jinou léčbou.

Abstract:

Micropulse laser therapy of cystoid macular edema

Introduction: Diabetic retinopathy (DR) is a typical microvascular complication of diabetes mellitus (DM). The most common manifestation of DR that reduces vision is diabetic macular edema (DME). The objective of this study was to evaluate the efficacy of DME therapy using subthreshold micropulse laser (SMPL) with a wavelength of 577 nm.

Cohort and methods: The cohort with a monitoring period of 1 year included the total number of 167 eyes of 111 patients with DME. The cohort with a monitoring period of 3 years included the total number of 70 eyes of 47 patients. The cohort with a monitoring period of 5 years included the total number of 52 eyes of 34 patients. None of the patients met the reimbursement criteria for DME treatment with intravitreal administration of anti-VEGF or did not wish to undergo that treatment. All the eyes underwent treatment of the retina outside the macula with a standard laser pulse therapy. The treatment depended on the type of DR. On the day of being included in the study, DME therapy using SMPL. Subsequent check-ups were followed every 3 months in the first year of the treatment, and every 4 to 6 months in the following years. The laser treatment of the retina was repeated during the check-ups as needed. The treatment was combined neither with focal macular laser nor with anti-VEGF therapy.

Results: At the beginning of the monitoring period, the mean central retinal thickness (CRT) was 378.8 μm , standard deviation (SD) 133.0 μm in the cohort with a monitoring period of 1 year. One year later, the mean CRT was 333.9 μm , SD 126.8 μm , mean CRT changed by - 45.0 μm SD 143.3 μm . At the beginning of the monitoring, total macular volume (TMV) was 9.834 mm^3 , SD 1.630 mm^3 . One year later, the mean TMV was 9.522 mm^3 , SD 1.473 mm^3 , mean TMV changed - 0.312 mm^3 , SD 0.912 mm^3 . At the beginning of the monitoring, the best corrected visual acuity (BCVA) was 67.0, SD 12.0 ETDRS letters. One year after therapy, BCVA was 67.3, SD 12.9 letters, the mean BCVA increased by 0.3, SD 8.1 letters.

At the beginning of the monitoring period, the mean CRT was 373.6 μm , SD 131.0 μm in the cohort with a monitoring period of 3 years. 3 years later, the mean CRT was 311.6 μm , SD 136.4 μm , mean CRT changed by - 61.6 μm SD 188.8 μm . At the beginning of the monitoring, TMV was 9.826 mm^3 , SD 1.436 mm^3 . 3 years later, the mean TMV was 9.303 mm^3 , SD 1.279 mm^3 , mean TMV changed - 0.522 mm^3 , SD 1.518 mm^3 . At the beginning of the monitoring, the BCVA was

67.9, SD 11.7 ETDRS letters. 3 years later, BCVA was 66.3, SD 13.1 letters, the mean BCVA decreased by 1.6, SD 10.1 letters.

At the beginning of the monitoring period, the mean CRT was 345.9 μm , SD 122.6 μm in the cohort with a monitoring period of 5 years. 5 years later, the mean CRT was 256.4 μm , SD 98.4 μm , mean CRT changed by -89.5 μm SD 153.6 μm . At the beginning of the monitoring, TMV was 9.867 mm^3 , SD 1.434 mm^3 . 5 years later, the mean TMV was 8.631 mm^3 , SD 0.721 mm^3 , mean TMV changed -1.055 mm^3 , SD 1.294 mm^3 . At the beginning of the monitoring, the BCVA was 70.0, SD 10.1 ETDRS letters. 5 years later, BCVA was 66.9, SD 12.1 letters, the mean BCVA decreased by 3.1, SD 10.9 letters.

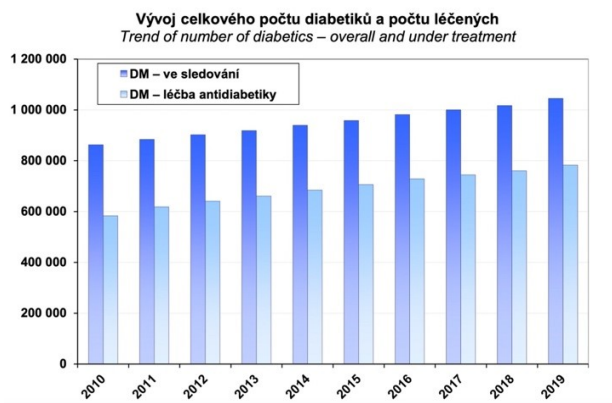
Conclusions: Based on our long-term monitoring, the DME treatment with SMPL appears to be an effective method. Its main advantage is that no scarring occurs on the retina, and therefore it can be repeated as needed or it can be combined with other kinds of treatment.

Úvod

Diabetická retinopatie (DR) a diabetický makulární edém (DME) jsou závažné komplikace diabetes mellitus (DM). DME je nejčastějším projevem DR, který způsobuje pokles vize. DME je zároveň nejčastější příčinou poklesu centrální zrakové ostrosti v populaci do 50 let v rozvinutých zemích. Jedná se tedy o závažný společenský a ekonomický problém.

Epidemiologie:

Incidence a prevalence DM stále celosvětově stoupá [1]. V České republice (ČR) z 804 987 (78 na 1 000 osob) pacientů v roce 2007 vystoupala prevalence DM až na 929 945 (88 na 1 000 osob) v roce 2016, meziročně přibývá průměrně 14 tisíc pacientů s DM [2]. Část pacientů je pouze sledována, ale většina je léčena antidiabetiky (obr. 1). Výskyt DME není v ČR statisticky sledován, ale je prováděn aktivní screening DR a DME [3,4]. Prevalence DME a klinicky signifikantního makulárního edému (KSME) je závislá na typu DM, délce jeho trvání, věku pacienta a etnické skupině [5]. Prevalence edému narůstá nejen s délkou onemocnění, ale i s vyšší hladinou glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a proteinurií [6]. KSME je popisován u přibližně u 6-10 % pacientů s DM [7]. Za předpokladu 6-10 % prevalence KSME u pacientů s DM je možno předpokládat, že počet pacientů, kteří během života prodělají KSME, bylo v ČR v roce 2016 mezi 56 a 93 tisíci obyvatel. V budoucnu se očekává zrychlení a zefektivnění diagnostiky DR za použití umělé inteligence [8].



Obr. 1. Vývoj celkového počtu diabetiků a počtu léčených v ČR v letech 2010 až 2019 (zdroj: Zdravotnická ročenka České republiky 2019 [9])

Patofyziologie a rizikové faktory:

Příčinou DME je abnormální permeabilita kapilár makuly. DME vzniká následkem zhroucení hematookulární bariéry, je charakterizován abnormálním ztluštěním sítnice na podkladě akumulace tekutiny v její anatomicky predisponované centrální části. Tekutina se hromadí v sítnici buď uvnitř buněk nebo extracelulárně v zevní plexiformní a vnitřní jádrové vrstvě [10].

Nejvýznamnějšími klinickými rizikovými faktory progresse onemocnění DR jsou: délka onemocnění DM, arteriální hypertenze, hyperglykémie, dyslipidémie, inzulinová rezistence, tělesný habitus (obezita a její typ) a variabilita změn krevní pulsace. Riziko onemocnění DR zvyšuje i řada dalších vlivů, např. profese nebo kouření. Nověji se stává předmětem studia vliv systémové zánětlivé reakce ve spojení s DR [11, 12, 13].

Hyperglykemie je nepochybně základní metabolickou odchylkou, která hraje roli při vzniku a progresi DR. Mechanizmů, kterými se uplatňuje chronická hyperglykemie, je několik. Kromě přímého glukotoxického efektu na buněčné struktury se uplatňují produkty náhradních metabolických cest metabolismu glukózy. Jedná se o neenzymatickou glykaci a tvorbu pokročilých produktů glykace, tvorbu hexosaminu, akcentaci polyolové cesty a zvýšení osmoticky aktivního sorbitolu, aktivaci proteinkinázy C a konečně indukci oxidačního stresu a subklinického zánětu. [14]. Dalšími rizikovými faktory DME jsou mikroalbuminurie a proteinurie. Také těhotenství, zvláště neplánované, může způsobit progresi DME a proliferativní DR, a to s možnou regresí po porodu u některých pacientek a/nebo přetrváváním DME [15]. Za oční rizikový faktor vzniku DME je považována operace katarakty. DME se po operaci katarakty u pacientů s DM objevuje až v 81 % a v 25 % přetrvává po dobu 12 měsíců, DME vyvolaný operací katarakty nezávisí na stupni rozvoje DR [16].

Naopak protektivní účinek je přisuzován chorioretinálním jizvám, amblyopii a pravděpodobně i vysoké myopii. Ochranným mechanismem je zřejmě ztráta gangliových buněk a tím snížená metabolická aktivita sítnice, stejně jako hemomodulační změny při chorioretinálním pnutí cév, což je jeden z principů laserové léčby DR [17].

Klasifikace DME:

Fokální DME je charakterizován diskrétním prosakováním z mikroaneurysmat a kapilár. Oblasti fokálního prosáknutí jsou často ohraničeny prstencem tvrdých exsudátů.

Difúzní DME je způsoben extenzivním poškozením kapilár, přítomností mikroaneurysmat a patologicky změněných arteriol a více rozšířeným ztluštěním makuly v důsledku generalizované propustnosti dilatovaného kapilárního řečiště.

Cystoidní DME doprovází pravidelně difúzní edém a je charakterizován prosakováním do preformovaných prostor hlubších vrstev sítnice, především nervových.

Ischemický DME je charakterizován úbytkem až zánikem perifoveolární kapilární sítě s významným rozšířením foveolární avaskulární zóny.

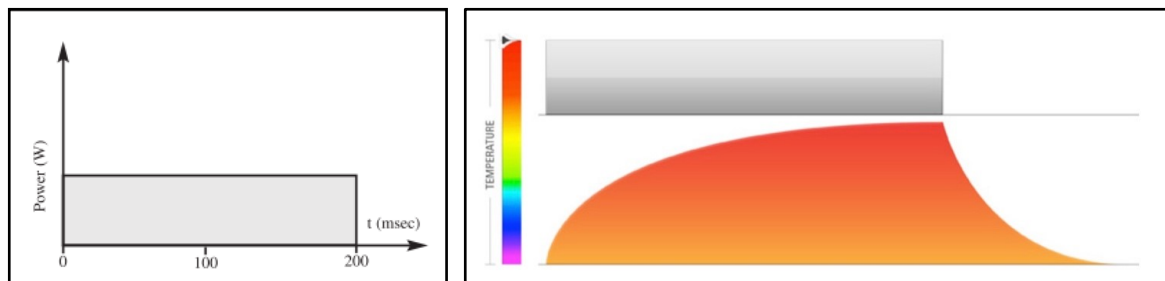
Smíšený DME: v klinické praxi jsou pozorovány široké škály smíšených forem DME [15, 16].

Klinicky signifikantní DME je definován jako DME, který bezprostředně ohrožuje foveu a centrální zrakovou ostrost [18].

Léčba DME:

Možnosti lokální oftalmologické léčby DME jsou laserová FK [19, 20, 21], intravitreální aplikace blokátorů vaskulárního růstového faktoru (anti-VEGF) nebo kortikosteroidů, dále potom chirurgická léčba - provedení pars plana vitrektomie (PPV) [22, 23]. Anti-VEGF terapie je v České republice limitována podmínkami úhrady zdravotními pojišťovnami (HbA1c maximálně 70 mmol/mol a trvání DME maximálně 2 roky, výška edému minimálně 300 μ m) a proto není dostupná všem pacientům. Optimální léčebné schéma DME musí být modifikováno podle celkového stavu pacienta, oftalmologického nálezu, dále jeho motivace a compliance [24, 25].

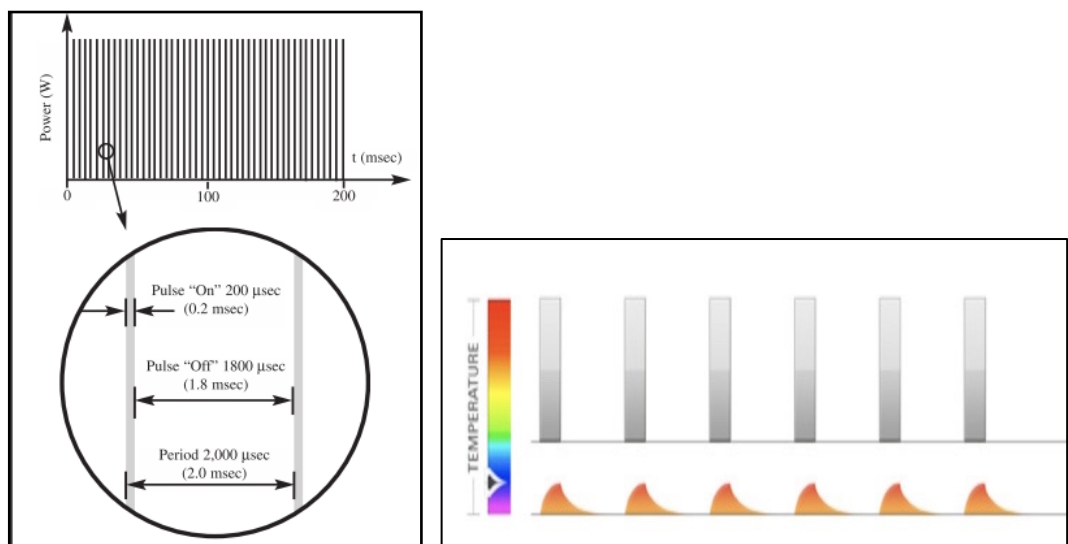
Laserová léčba DME je prováděna použitím klasické FK, která tvoří jizvy na sítnici (obr. 2). Podle typu DME je prováděna mřížková nebo fokální FK [15]. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) ukázala u pacientů po fokální FK pro DME 50 % redukci nebezpečí vzniku středně závažného poklesu vízu, zlepšení o více než 15 písmen však lze očekávat zhruba u 3 % pacientů po 3 letech sledování [18, 19]. Další možností je použití podprahové mikropulsní FK makuly (PMFK), která netvoří jizvy sítnice.



Obrázek 2. Kontinuální použití klasické FK a znázornění termického účinku na sítnici [26]

Princip mikropulsní laserové léčby DME:

Puls laseru není kontinuální, ale je rozdělen do 100 mikropulsů, přičemž délka „on“ a „off“ režimu je volitelná. Při volbě „5 % duty cycle“ bude celková délka expozice 10ms z celkové délky pulsu 200 ms. Tím nedochází k termickému poškození sítnice a netvoří se klinicky detekovatelná jizva (obr. 3).



Obrázek 3. Znázornění PMFK a její minimální termické zátěže sítnice [26]

Jizva není viditelná biomikroskopicky, autofluorescencí, fluorescenční angiografií ani optickou koherenční tomografií (OCT). Princip tzv. právě subthreshold fotokoagulace znamená, že jizva není detekovatelná žádnou metodou v době léčby ani v budoucnu [27]. V laboratorních zkouškách na myších bylo prokázáno, že při použití 5 % duty cyklu laseru 810 nebo 532 nm bylo obtížné histologicky rozeznat jakákoli narušení sítnice nebo poškození retinálního pigmentového epitelu (RPE) v oblasti stopy laseru [28]. PMFK je možno podle potřeby opakovat. Účinnost terapie je

sledována vývojem centrální tloušťky sítnice (CRT), celkového objemu makuly (TMV) a vývojem nejlépe korigované zrakové ostrosti do dálky (NKZO). Na OCT je patrné snížení CRT a ústup cyst intraretinálně. Terapeutický mechanismus PMFK může být dán předpokládaným protizánětlivým efektem PMFK skrze zvýšení aktivity metabolismu gliových buněk retiny [29, 30]. PMFK makuly může také snižovat edém sítnice působením upregulace aquaporinu 3 (AQP3) v chorioidey. Při laboratorních zkouškách byl ve skupině léčené PMFK zjištěn šestinásobný nárůst AQP3 oproti neléčené skupině. AQP3 může zlepšovat edém sítnice drenáží subretinální tekutiny [31].

CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Cílem práce je zhodnocení účinnosti terapie DME podprahovou mikropulsní fotokoagulací (PMFK) laserem o vlnové délce 577 nm v krátkodobém sledování jednoho roku a dlouhodobém sledování tří a pěti let.

Základní otázka:

Je možno pomocí podprahové mikropulsní fotokoagulace dosáhnout a dlouhodobě udržet snížení diabetického makulárního edému a zlepšení nebo alespoň udržení vstupní nejlépe korigované zrakové ostrosti?

Další otázky:

1. Účinkuje léčba pomocí PMFK pro DME s CRT pod 300 μm ? (CRT minimálně 300 μm je hranicí pro úhradu anti-VEGF terapie DME zdravotními pojišťovnami)
2. Účinkuje léčba pomocí PMFK pro DME s CRT 400 μm a více? (Původní doporučení firmy IRIDEX bylo, používat PMFK pouze pro DME s CRT nižší než 400 μm)
3. Korelovaly změny CRT, TVM a NKZO se vstupní hladinou HbA1c?

METODY A SOUBOR

Do souboru byli zařazeni pacienti, léčení na oční klinice Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, Krajské zdravotní a.s. pro DME edém podprahovým mikropulsním laserem (MPFK). Postupně byli zařazováni pacienti, jejichž vstupní kontrola proběhla od února 2012 do dubna 2017.

Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas s léčbou DR a DME laserem. Jedná se o standardně používanou metodu léčby [28, 32, 33], proto nebyl nutný souhlas etické komise.

Vstupním kritériem studie byla DR komplikovaná cystoidním DME, detekovaným na OCT u pacientů s DM typu 1, typu 2 a typu LADA. Stav makuly byl zjišťován měřením výšky sítnice ve fovey neboli centrální tloušťky sítnice (CRT) a dále měřením objemu makuly (TMV). Výška CRT nebyla limitována. Rozhodujícím kritériem zařazení do souboru byla přítomnost neischemického cystoidního edému v makule s nebo bez ovlivnění fovey (tzn. včetně pacientů s CRT nižším než 250 μm a vízem 85 písmen ETDRS). Do souboru byli zařazeni i pacienti, kteří měli fokální edém makuly, nezasahující foveu, zde byl hlavním ukazatelem stavu makuly TMV ve čtverci 6krát 6 mm s centrem ve fovey. Vstupním požadavkem pro NKZO bylo, aby pacient četl alespoň 1 písmeno ETDRS na 4 metry (4/40). Vstupní NKZO nebyla limitována směrem k dobrému vízu (byli zařazeni i pacienti s NKZO 4/4 = 85 písmen ETDRS). Doba trvání DME byla uvedena podle slovního popisu v dokumentaci a pro vstup do studie nebyla limitována.

Do souboru nebyli zařazeni pacienti, kteří splňovali indikační kritéria pro úhradu léčby DME anti-VEGF preparáty [34] a s léčbou anti-VEGF preparáty souhlasili a podstoupili ji. Dále kritérii pro nezařazení do studie byl nálezn komplikujícího onemocnění v makule (věkem podmíněná makulární degenerace, epiretinální membrána, vitreomakulární trakční syndrom, makulární díra, trakce sítnice v blízkosti makuly) a jiná onemocnění oka, která měla vliv na centrální zrakovou ostrost, jako je těžká neuropatie optického nervu (glaukomová, po proběhlé přední ischemické neuropatii nebo centrální) nebo stav po cévní okluzi na sítnici (venózní nebo arteriální), stav po provedené pars plana vitrektomii (PPV), opacifikace očních struktur znemožňující FK makuly (zákaly rohovky, hutná asteroidní hyalóza, krvácení do sklivce), doba od ukončení anti-VEGF (oční nebo celkové) léčby menší než 6 měsíců, doba od operace katarakty menší než 6 měsíců. Pacienti byli ze sledování ve studii vyřazeni, pokud došlo ke zhoršení nálezu, který vyžadoval operaci katarakty, PPV nebo Nd-YAG laserovou zadní kapsulotomii.

Sledovací doba byla u všech pacientů minimálně 1 rok, někteří pacienti pokračovali v léčbě v dalších letech, proto byly vytvořeny soubory pacientů sledovaných 3 roky a 5 let. Kontroly byly prováděny v prvním roce každé 3 měsíce u všech pacientů. V prvním sledovacím roce byla tedy hodnocena počáteční kontrola, a dále kontrola ve 3., 6., 9. a 12. měsíci (celkem 5 kontrol). V dalších letech byli pacienti sledováni po 6 měsících. U pacientů sledovaných 3 roky bylo hodnoceno celkem 9 kontrol, u pacientů sledovaných 5 let bylo hodnoceno 13 kontrol.

Léčba DR laserem mimo makulu byla provedena dle nálezu na sítnici standardním pulsem laseru přístroje VISULAS Trion Carl Zeiss® před začátkem mikropulsní terapie makuly a podle potřeby byla během sledování doplňována.

Fluorescenční angiografie (FA) byla před zahájením terapie provedena na našem pracovišti nebo na pracovišti, odkud byl pacient doporučen, výsledek FA byl k nám odeslán pro čtení.

Při úvodním vyšetření byla vyšetřena NKZO (byla měřena standardizovanou metodou pomocí ETDRS optotypů ze 4 metrů) a nitrooční tlak (NOT). Dále byla odebrána anamnéza pacienta s cílenými dotazy na některá onemocnění (arteriální hypertenzi, dyslipidémii, stav po infarktu myokardu (IM) a cévní mozkové příhodě (CMP)). Byly sledovány další komplikace DM: diabetická polyneuropatie, popřípadě proběhlá amputace části dolních končetin pro diabetickou polyneuropatii, diabetická nefropatie a eventuální dialýza. Hodnota HbA1c byla zapsána z pacientovy dokumentace od diabetologa. Bylo provedeno úvodní ošetření makuly podprahovou fotokoagulací mikropulsním laserem (MPFK) žlutým diodovým laserem o vlnové délce 577 nm značky IQ 577™ IRIDEX®. Pro oba typy laseru používáme Goldmannovu trojbokou čočku (čočka má zvětšení 0,93x).

Při každé následující kontrole byl pacient dotázán na změny celkového stavu od minulé kontroly, byla vyšetřena NKZO, NOT, biomikroskopie předního a zadního segmentu oka v arteficiální mydriáze a provedeno vyšetření OCT. MPFK byla prováděna vždy podle aktuálního stavu makuly, a proto při zlepšení nálezu DME nebyla prováděna při každé kontrole. Podle potřeby byla při následných kontrolách doplňována FK klasickým módem laseru mimo makulu. Hodnota HbA1c byla vždy zjišťována po půl roce.

Vyšetření OCT bylo prováděno od února 2012 do února 2014 na přístroji Stratus® firmy Zeiss. Od března 2014 potom na přístroji Spectralis® Tracking Laser Tomography firmy Heidelberg Engineering. Jednotliví pacienti byli vždy vyšetřováni na stejném přístroji. Pacienti, kteří během prvního roku léčby byli vyšetřováni postupně na obou přístrojích, nebyli do souboru zařazeni. Dále

u pacientů, u kterých po prvním roce měření na přístroji Stratus® bylo pokračováno v měření na přístroji Spectralis®, byla zařazena jen data z prvního roku.

Použití obou přístrojů v souboru je opodstatněno skutečností, že při hodnocení výsledků je důležitý rozdíl CRT a TMV vždy ve sledovaném časovém období.

U všech pacientů byla provedena MPFK makuly žlutým diodovým laserem o vlnové délce 577 nm značky IQ 577™ IRIDEX. Byl použit mikropulsní 5 % „duty cycle“ mód laserového paprsku. To znamená, že při celkové expozici 200 ms byla účinná dávka laseru rozdělena do 100 mikropulsů, jejichž souhrnná délka je 5 % tedy 10 ms. Každý mikropuls trval 2,0 ms, z tohoto času byl laser zapnut 0,1 ms a 1,9 ms vypnut.

MPFK byla během sledování měněna podle literatury a doporučení firmy IRIDEX.

Od začátku sledování bylo dozování energie laseru prováděno v oblasti nazálně od papily kontinuálním módem laseru, byla použita stopa o průměru 100 μm, čas 100 ms a energie nejprve 50 mW. Postupně byla energie zvyšována až do úrovně, kdy na sítnici zůstala viditelná stopa. Potom byl nastaven mikropulsní mód 5 % „duty cycle“, expozice 200 ms a energie 2 až 3krát větší než energie naměřená při dozování. Stopy byly kladeny vedle sebe jako písmena ETDRS, tzn. mezera mezi stopami stejně velká jako laserová stopa. Stopy nejsou na sítnici viditelné, orientace je možná jen podle paměti [35].

Od dubna 2014 byly na základě nových doporučení kladeny stopy laseru těsně vedle sebe a velikost stopy byla zvětšena na 200 μm [36] Od ledna 2016 je používána nová metoda dozování energie, dle doporučení z Oxfordské oční kliniky [37]. Laser je stále v mikropulsním módu 5 % „duty cycle“, expozice 200 ms. Ke zjištění prahové energie dané pro každého pacienta je používán jednotlivý bod laseru 200 μm. Laserový bod je cílen do oblasti zdravé, normální sítnice mimo edém, ale blízko edému. Začínáme nízkou energií a postupně je energie zvyšována až do výše, kdy je viditelná laserová stopa. U populace kavkazského typu, která převažuje v našem kraji, vidíme laserovou stopu při použití energie mezi 900 a 1400 mW, oproti nálezů z Oxfordské kliniky, kde uvádějí 1000 až 1400 mW, ale zde užívají velikost stopy 160 μm. Prahová dávka je určena zvlášť pro každé oko. Potom je tato individuální prahová dávka redukována o 50 % a použita k mikropulsní léčbě. U pacientů v našem kraji se léčebná dávka mikropulsního laseru pohybuje mezi 450 a 700 mW. MPFK je prováděna pomocí „pattern“ módu laseru, tedy šablony. Nejčastěji je používána šablona 3krát 3 stopy. Stopy jsou vždy kladeny těsně vedle sebe.

V průběhu sledování byla při dalších kontrolách prahová dávka znovu přeměřována a modifikována (svou roli hraje výška DME a opacifikace medií). Použitá energie byla měněna i v průběhu jednoho ošetření, energie byla zvyšována v oblastech vyššího edému, a naopak snižována v okrajových částech edému, kde byla tloušťka sítnice menší. Menší energie byla používána také v okolí fovey. Z toho důvodu není provedeno hodnocení každé metody dozování energie zvlášť, nemá vypovídající hodnotu. Doporučení měnit neustále energii laseru během mikropulsního ošetření vzešlo z diskuse během kongresu Evropské vitreoretinální společnosti v Drážďanech v roce 2012. Přímo oblasti fovey se při MPFK vyhýbáme.

Výsledky jsou uvedeny zvlášť pro soubor očí sledovaných jeden rok, 3 roky a 5 let. Soubor očí sledovaných 1 rok byl následně podrobněji hodnocen a dělen podle vstupní CRT. Byly vytvořeny podsoubory CRT menší než 300 μm a rovno nebo vyšší než 300 μm byly, protože CRT pod 300 μm je jedním z vylučujících kritérií úhrady anti-VEGF terapie DME pojišťovnou. Dále byly vytvořeny podsoubory CRT menší než 400 μm a rovno nebo vyšší než 400 μm , protože původní doporučení firmy IRIDEX bylo používat mikropulsní laser pro DME s CRT pod 400 μm , neboť při vyšších CRT je neúčinný.

Poslední rozdělení bylo podle výšky vstupní HbA_{1c}, bylo sledováno, zda vstupní hodnota HbA_{1c} má vliv na změnu CRT, TMV a NKZO.

Statistická analýza: Data jsou prezentována jako průměry, směrodatné odchylky (SD), mediány (m) a minima (min.) s maximy (max.). Vývoj v čase byl uveden ve spojnicových a krabicových grafech. Výpočty byly provedeny statistickým softwarem NCSS 2021 Statistical Software (2021). NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA, ncss.com/software/ncss. Hladina statistické významnosti byla zvolena $\alpha=0,05$.

U analýz delších než jeden rok bylo použito dvoukrokové hodnocení. V prvním kroku se testovala hypotéza shody vůči alternativě, že alespoň dva časové okamžiky se od sebe liší. Byla použita neparametrická Friedmanova analýza rozptylu. Ve druhém kroku byl neparametrickým Wilcoxonovým znaménkovým testem testován rozdíl sledovaných parametrů (CRT, TMV a NKZO) oproti počátku nebo rozdíl v po sobě jdoucích letech u analýz delších než jeden rok. Testována byla hypotéza shody vůči alternativě neshody (oboustranná alternativa). Dále hypotéza, že rozdíl hodnot CRT a TMV na počátku a po 12 měsících nebo v po sobě jdoucích letech

(jednostranná alternativa) je větší (snížení) než nula nebo pro NKZO je rozdíl nižší (zvýšení) než nula.

Dále byly prováděny testy porovnání vždy dvou podsouborů rozdělených podle vstupní CRT (300 μm a 400 μm). Testovala se hypotéza shody rozdílů hodnot mezi skupinami vůči alternativě neshody. Byl použit neparametrický Mann-Whitney test.

Pro hodnocení podle vstupní HbA1c byla provedena korelační analýza souvislosti mezi vstupní HbA1c a rozdílem mezi vstupní a CRT a CRT po roce (dále i TMV a NKZO). Jako míra lineární souvislosti byl použit neparametrický Spearmanův koeficient pořadové korelace.

Pro dlouhodobé pětileté sledování byly provedeny další korelační analýzy: korelace mezi počtem opakování MPFK za 5 let a výchozí hodnotou HbA1c nebo výchozí hodnotou CRT. Dále analýza korelace mezi výchozí hodnotou HbA1c a změnou CRT po 5 letech a korelace změny CRT se změnou HbA1c v jednotlivých letech.

SOUBOR

Do souboru bylo zařazeno celkem 167 očí 111 pacientů (57 mužů a 54 žen). Všichni pacienti byli sledováni minimálně jeden rok. Tři roky bylo sledováno 70 očí 47 pacientů (25 mužů a 22 žen) a pět let bylo sledováno 52 očí 34 pacientů (19 mužů a 15 žen).

Soubor pacientů sledovaných 1 rok:

Jeden rok bylo sledováno 167 očí 111 pacientů (57 mužů a 54 žen). Průměrný věk pacientů byl $63,6 \pm 9,9$ roku, $m = 64$ (min. 24 a max. 87 let). Průměrná doba trvání DM byla v době zařazení do souboru $17,0 \pm 8,6$ roku, $m = 18$ (min. 0,5 roku a max. 45 let), 12 pacientů mělo DM 1. typu, 96 pacientů DM 2. typu a 3 pacienti DM typu LADA. DM byl léčen u 20 pacientů pomocí perorálních antidiabetik (PAD), u 49 pacientů inzulinem a u 42 pacientů kombinací PAD a inzulinu. Kompenzace DM byla sledována pomocí hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA1c). Průměrná hladina HbA1c byla na počátku $68,4 \pm 15,1$ mmol/mol, $m = 68$ (min. 32 a max. 121) mmol/mol. Po 6 měsících $69,5 \pm 16,3$ mmol/mol, $m = 69$ (min. 31 a max. 110) mmol/mol, po roce $71,2 \pm 16,3$ mmol/mol, $m = 70$ (min. 34 a max. 123) mmol/mol (graf 1).

U všech pacientů byl sledován celkový stav a výskyt dalších chorob. Arteriální hypertenze byla léčena celkem u 94 pacientů (85 %), dyslipidémie byla u 56 pacientů (50 %) léčena statiny. 16

pacientů (14 %) mělo v anamnéze infarkt myokardu (IM) a 7 (6 %) cévní mozkovou příhodu (CMP). Dalšími komplikacemi DM jsou diabetická nefropatie a polyneuropatie. Celkem 33 pacientů trpělo polyneuropatií (30 %), z toho 4 pacienti (4 %) pro nehojící se defekty dolních končetin prodělali amputaci části dolních končetin. Diabetickou nefropatií trpělo 12 pacientů (11 %), z toho 3 pacienti (3 %) byli pro tuto komplikaci dialyzováni.

U 23 očí (14 %) byla zjištěna při vstupním vyšetření počínající katarakta, zkalení čočky neprogredovalo, a tedy během sledovací doby nevyžadovalo operaci. 43 očí (26 %) bylo po operaci katarakty a byla v nich přítomna zadněkomorová nitrooční čočka. Průměrná doba od operace katarakty byla $2,3 \pm 1,6$ roku, $m = 2$ roky (min. 6 měsíců a max. 6 let).

Diabetická retinopatie (DR) byla zjištěna neproliferativní u 154 očí: z toho v 5 očích (3 %) počínající, ve 44 očích (26 %) středně pokročilá a ve 105 očích (63 %) pokročilá neproliferativní DR. Ve 13 očích byla zjištěna proliferativní DR: ve 12 očích počínající (7 %), v 1 oku (1 %) potom pokročilá forma. DME byl u 108 očí (65 %) popisován fokální a u 59 očí (35 %) kombinovaný. Průměrná doba trvání DME byla $1,5 \pm 1,9$ roku $m = 1$ (min. 0 a max. 10 let) (tabulka 1).

Soubor pacientů sledovaných 3 roky:

Tři roky bylo sledováno 70 očí 47 pacientů (25 mužů a 22 žen). Průměrný věk pacientů byl $62,0 \pm 10,3$ roku, $m = 62$ (min. 28 a max. 81 let). Průměrná doba trvání DM byla v době zařazení do souboru $15,6 \pm 8,6$ roku, $m = 16$ (min. 0,5 roku a max. 34 let), 4 pacienti měli DM 1.typ, 43 pacientů DM 2.typ. DM byl léčen u 11 pacientů pomocí PAD, u 21 pacientů inzulinem a u 15 pacientů kombinací PAD a inzulinu. Průměrná hladina HbA1c byla na počátku $68,5 \pm 16,5$ mmol/mol, $m = 68$ (min. 32 a max. 121) mmol/mol. Po 6 měsících $70,1 \pm 15,3$ mmol/mol, $m = 70$ (min. 31 a max. 105) mmol/mol, po roce $72,2 \pm 17,8$ mmol/mol, $m = 71$ (min. 34 a max. 123) mmol/mol, po 1,5 roku $71,3 \pm 17,1$ mmol/mol, $m = 67$ (min. 35 a max. 124) mmol/mol, po 2 letech $71,6 \pm 18,2$ mmol/mol, $m = 70$ (min. 37 a max. 121) mmol/mol, po 2,5 roku $68,2 \pm 18,8$ mmol/mol, $m = 64$ (min. 36 a max. 115) mmol/mol, po 3 letech $68,6 \pm 17,8$ mmol/mol, $m = 65$ (min. 41 a max. 126) mmol/mol (graf 1).

Arteriální hypertenze byla léčena celkem u 39 pacientů (83 %), dyslipidémie byla u 25 pacientů (53 %) léčená statiny. Celkem 9 pacientů (19 %) mělo v anamnéze IM a 3 (6 %) CMP. Celkem 7 pacientů trpělo polyneuropatií (15 %), z toho 3 pacienti (6 %) pro nehojící se defekty dolních

končetin prodělali amputaci části dolních končetin. Diabetickou nefropatií trpěli 3 pacienti (6 %), z toho 2 pacienti (4 %) byli dialyzováni.

U 4 očí (6 %) byla zjištěna při vstupním vyšetření počínající katarakta, zkalení čočky neprogredovalo, a tedy během sledovací doby nevyžadovalo operaci. 12 očí (17 %) bylo po operaci katarakty a byla v nich přítomna zadněkomorová nitrooční čočka. Průměrná doba od operace katarakty byla $2,0 \pm 1,2$ roku $m = 1,5$ roky (min. 6 měsíců a max. 4 roky).

DR byla zjištěna neproliferativní u 65 očí: z toho ve 2 očích (3 %) počínající, v 15 očích (21 %) středně pokročilá a ve 48 očích (69 %) pokročilá neproliferativní DR. V 5 očích (7 %) byla zjištěna počínající proliferativní DR. DME byl u 40 očí (65 %) popisován fokální a u 30 očí (35 %) kombinovaný. Průměrná doba trvání DME byla $1,3 \pm 1,5$ roku $m = 0,85$ (min. 0 a max. 8 let) (tabulka 1).

Soubor pacientů sledovaných 5 let:

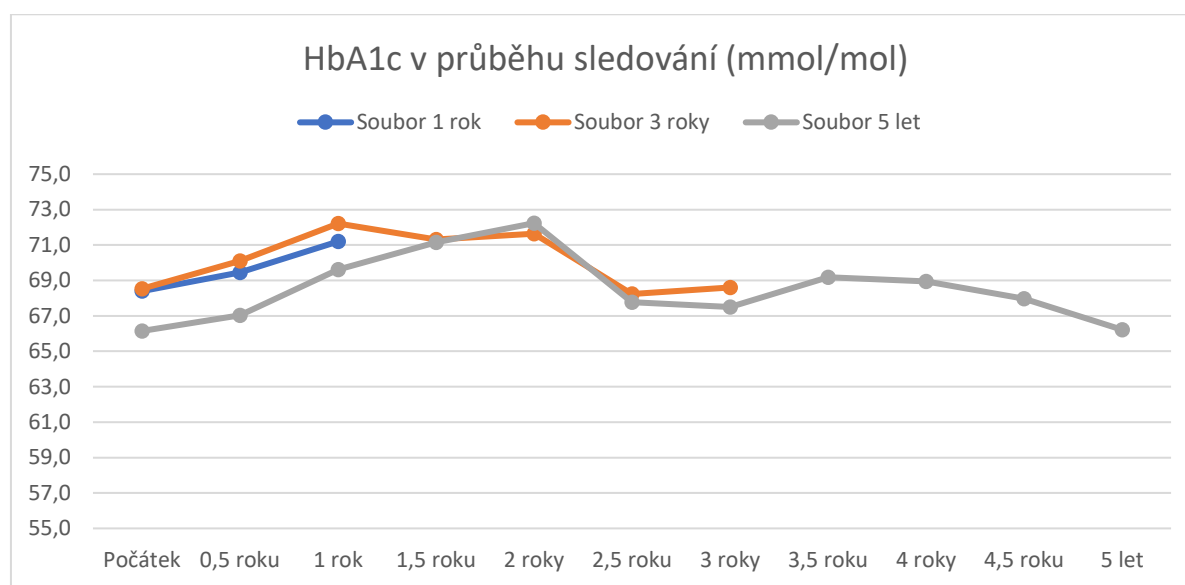
Pět let bylo sledováno 52 očí 34 pacientů (19 mužů a 15 žen). Průměrný věk pacientů byl $61,3 \pm 10,9$ roku, $m = 61,5$ (min. 28 a max. 80 let). Průměrná doba trvání DM byla v době zařazení do souboru $14,8 \pm 8,7$ roku, $m = 15$ (min. 0,5 roku a max. 34 let), 4 pacienti měli DM 1.typu, 30 pacientů DM 2.typu. DM byl léčen u 10 pacientů pomocí PAD, u 17 pacientů inzulinem a u 7 pacientů kombinací PAD a inzulinu. Průměrná hladina HbA1c byla na počátku $66,1 \pm 14,4$ mmol/mol, $m = 67,5$ (min. 32 a max. 99) mmol/mol. Po 6 měsících $67,0 \pm 13,5$ mmol/mol, $m = 68$ (min. 31 a max. 98) mmol/mol, po roce $69,6 \pm 14,5$ mmol/mol, $m = 67,5$ (min. 34 a max. 102) mmol/mol, po 1,5 roku $71,1 \pm 17,7$ mmol/mol, $m = 67,5$ (min. 35 a max. 124) mmol/mol, po 2 letech $72,2 \pm 18,2$ mmol/mol, $m = 71$ (min. 37 a max. 121) mmol/mol, po 2,5 roku $67,8 \pm 17,6$ mmol/mol, $m = 67,5$ (min. 36 a max. 113) mmol/mol, po 3 letech $67,5 \pm 15,3$ mmol/mol, $m = 65$ (min. 41 a max. 103) mmol/mol, po 3,5 roku $69,2 \pm 17,2$ mmol/mol, $m = 68$ (min. 42 a max. 132) mmol/mol, po 4 letech $68,9 \pm 16,5$ mmol/mol, $m = 66$ (min. 40 a max. 105) mmol/mol, po 4,5 roku $68,0 \pm 16,1$ mmol/mol, $m = 68$ (min. 40 a max. 106) mmol/mol, po 5 letech $66,2 \pm 15,2$ mmol/mol $m = 67$ (min. 38 a max. 99) mmol/mol (graf 1).

Arteriální hypertenze byla léčena celkem u 26 pacientů (76 %), dyslipidémie byla u 18 pacientů (53 %) léčená statiny. Celkem 7 pacientů (21 %) mělo v anamnéze IM a 2 (6 %) CMP. Celkem 3 pacienti trpěli polyneuropatií (9 %), z toho 2 pacienti (6 %) pro nehojící se defekty dolních končetin

prodělali amputaci části dolních končetin. Diabetickou nefropatií trpěli 2 pacienti (6 %), z toho 1 pacient (3 %) byl dialyzován.

U 4 (8 %) očí byla zjištěna při vstupním vyšetření počínající katarakta, zkalení čočky neprogredovalo, a tedy během sledovací doby nevyžadovalo operaci. 8 očí (15 %) bylo po operaci katarakty a byla v nich přítomna zadněkomorová nitrooční čočka. Průměrná doba od operace katarakty byla $2,4 \pm 1,3$ roku, $m = 3$ roky (min. 6 měsíců a max. 4 roky).

DR byla zjištěna neproliferativní u 48 očí: z toho ve 2 očích (4 %) lehká, v 11 očích (21 %) středně pokročilá a ve 35 očích (67 %) pokročilá neproliferativní DR. Ve 4 očích (8 %), byla zjištěna počínající proliferativní DR. DME byl u 35 očí (67 %) popisován fokální a u 17 očí (33 %) kombinovaný. Průměrná doba trvání DME byla $1,1 \pm 1,4$ roku $m = 0,5$ (min. 0 a max. 8 let) (tabulka 1).



Graf 1. Kolísání průměrné hodnoty HbA1c v průběhu sledování v souborech sledovaných 1 rok, 3 roky a 5 let.

Charakteristika souboru	Soubor 1 rok	Soubor 3 roky	Soubor 5 let
Počet očí	167	70	52
Počet pacientů	111	47	34
muži / ženy	57 / 54	25 / 22	19 / 15
Věk (průměr, ±, medián roky)	63,6 ± 9,9 m = 64	62,0 ± 10,3 m = 62	61,3 ± 10,9 m = 61,5
Typ DM (počet)			
DM 1. typu	12	4	4
DM 2. typu	96	43	30
DM tyl LADA	3	0	0
Trvání DM (průměr, ±, medián roky)	17,0 ± 8,6 m = 18	15,6 ± 8,6 m = 16	14,8 ± 8,7 m = 15
Terapie DM (počet)			
PAD	20	11	10
Inzulín	49	21	17
PAD + inzulín	42	15	7
Celkové choroby (počet, %)			
Arteriální hypertenze	94 (85 %)	39 (83 %)	26 (76 %)
Dyslipidémie	56 (50 %)	25 (53 %)	18 (53 %)
Stav po IM	16 (14 %)	9 (19 %)	7 (21 %)
Stav po CMP	7 (6 %)	3 (6 %)	2 (6 %)
Komplikace DM (počet, %)			
Polyneuropatie / z toho amputace	33 (30 %) / 4 (4 %)	7 (15 %) / 3 (6 %)	3 (9 %) / 2 (6 %)
Nefropatie / z toho dialýza	12 (11 %) / 3 (3 %)	3 (6 %) / 2 (4 %)	2 (6 %) / 1 (3 %)
Počínající katarakta (počet očí, %)	23 (14 %)	4 (6 %)	4 (8 %)
Artefakie (počet očí, %)	43 (26 %)	12 (17 %)	8 (15 %)
Trvání artefakie (průměr, ±, medián, roky)	2,3 ± 1,6 m = 2	2,0 ± 1,2 m = 1,5	2,4 ± 1,3 m = 3
Retinopatie typ (počet očí, %)			
Neproliferativní počínající	5 (3 %)	2 (3 %)	2 (4 %)
Neproliferativní středně pokročilá	44 (26 %)	15 (21 %)	11 (21 %)
Neproliferativní, pokročilá	105 (63 %)	48 (69 %)	35 (67 %)
Proliferativní počínající	12 (7 %)	5 (7 %)	4 (8 %)
Proliferativní pokročilá	1 (1 %)	0	0
DME typ (počet očí, %)			
Fokální	108 (65 %)	40 (65 %)	35 (67 %)
Kombinovaný (fokální + difúzní)	59 (35 %)	30 (35 %)	17 (33 %)
Trvání DME (průměr, ±, medián, roky)	1,5 ± 1,9 m = 1	1,3 ± 1,5 m = 0,85	1,1 ± 1,4 m = 0,5

Tabulka 1. Vstupní charakteristiky souborů očí hodnocených po 1 roce, 3 letech a 5 letech.

VÝSLEDKY

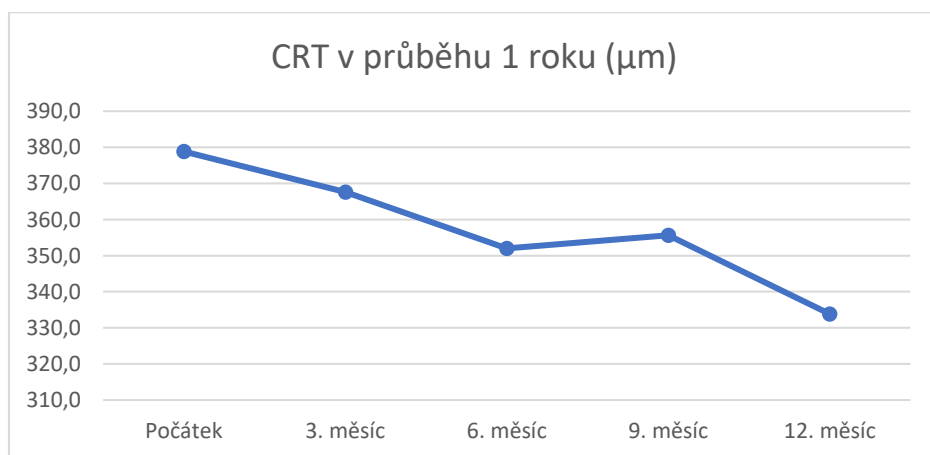
Výsledky celého souboru v prvním roce

Vstupní průměrná centrální tloušťka sítnice (CRT) byla v souboru 167 očí 111 pacientů 378,8 μm . Po 3 měsících se CRT snížila na 367,6 μm , rozdíl od počátku byl -11,3 μm . Po 6 měsících byla CRT 352,0 μm , rozdíl od počátku byl -26,8 μm . Po 9 měsících byla CRT 355,7 μm , snížení bylo -23,2 μm . Po roce byla CRT 333,9 μm , došlo tedy ke snížení CRT průměrně o -45 μm (tabulka 2, graf 2 a 3).

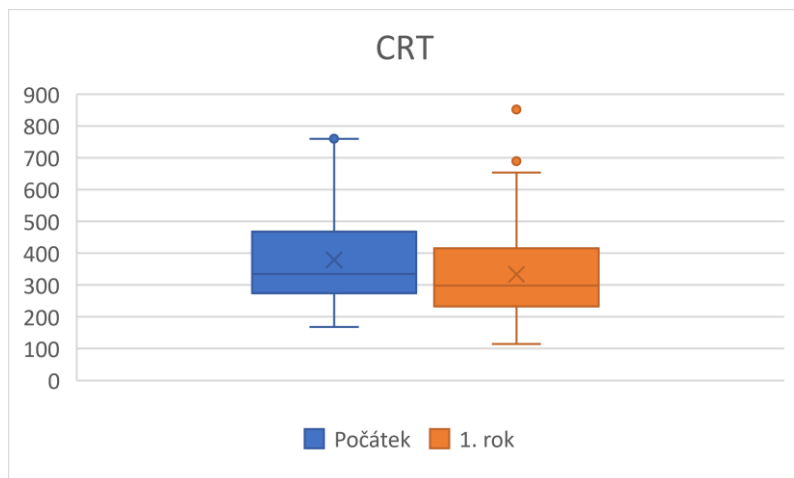
Průměrný rozdíl mezi vstupní CRT a CRT po roce byl $-45,0 \pm 143,3 \mu\text{m}$, $m = -25 \mu\text{m}$ (min. -560 a max. 386 μm). U 104 (62 %) očí došlo po roce ke snížení CRT, u 2 očí (1 %) zůstala CRT stejná a u 61 očí (37 %) došlo ke zvýšení CRT (graf 4).

CRT (μm)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián	Rozdíl od počátku
Počátek	378,8	133,0	168	782	335	
3. měsíc	367,6	134,1	70	832	327	-11,3
6. měsíc	352,0	124,8	120	860	325	-26,8
9. měsíc	355,7	137,6	123	840	319	-23,2
12. měsíc	333,9	126,8	115	852	298	-45,0

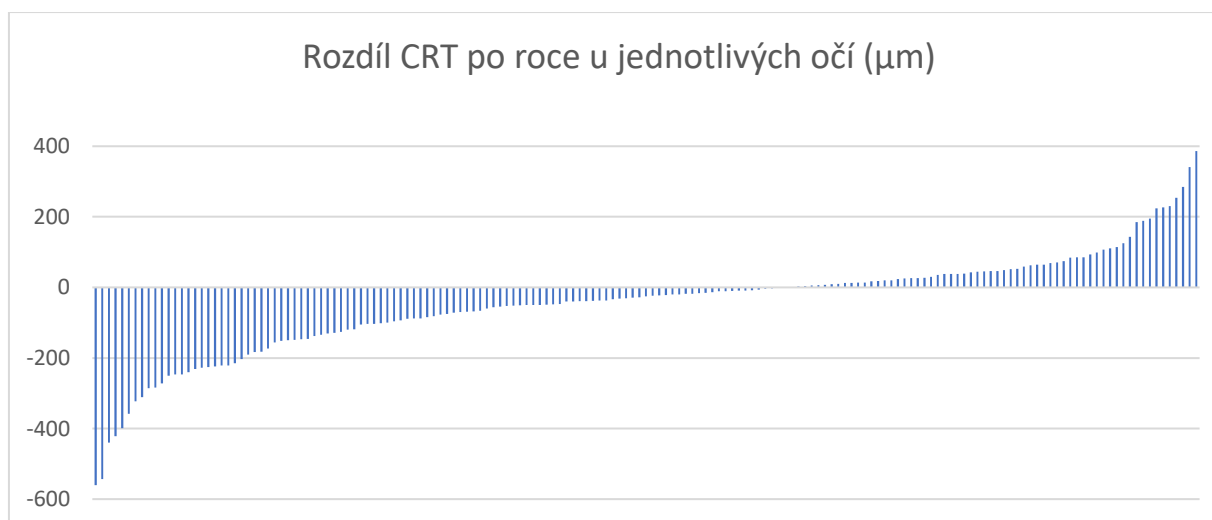
Tabulka 2. Hodnoty CRT v jednom roce v μm



Graf 2. Průměrné hodnoty CRT během 1 roku v μm



Graf 3. Krabicový graf CRT na počátku a po roce v μm



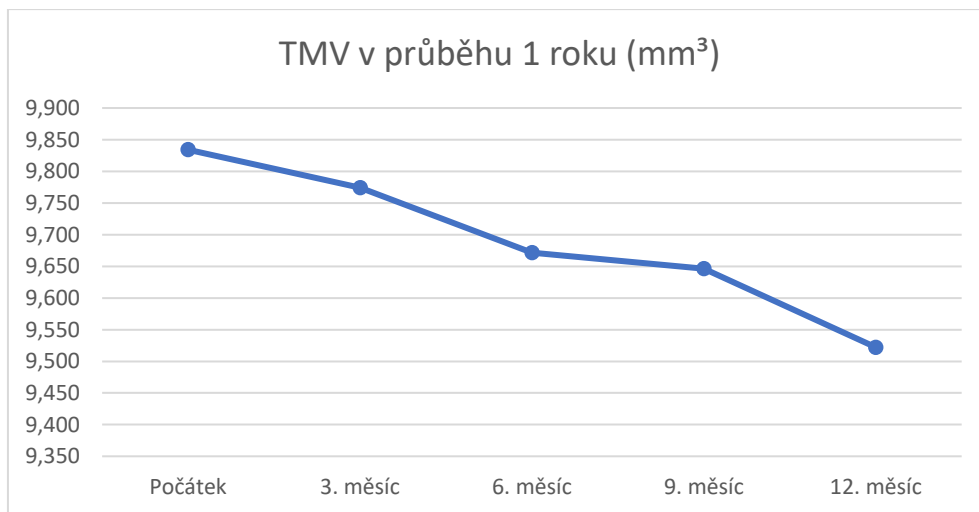
Graf 4. Rozdíl CRT po roce oproti vstupní CRT u jednotlivých očí v μm

Vstupní průměrný TMV byl $9,834 \text{ mm}^3$, po 3 měsících byl TMV $9,774 \text{ mm}^3$, došlo ke snížení o $-0,060 \text{ mm}^3$. Po 6 měsících byl průměrný TMV $9,671 \text{ mm}^3$, změna od počátku byla $-0,163 \text{ mm}^3$. Po 9 měsících byl průměrný TMV $9,646 \text{ mm}^3$, snížení bylo o $-0,188 \text{ mm}^3$ a po roce se snížil na $9,522 \text{ mm}^3$. Průměrné snížení TMV po roce bylo o $0,312 \text{ mm}^3$ (tabulka 3, graf 5 a 6).

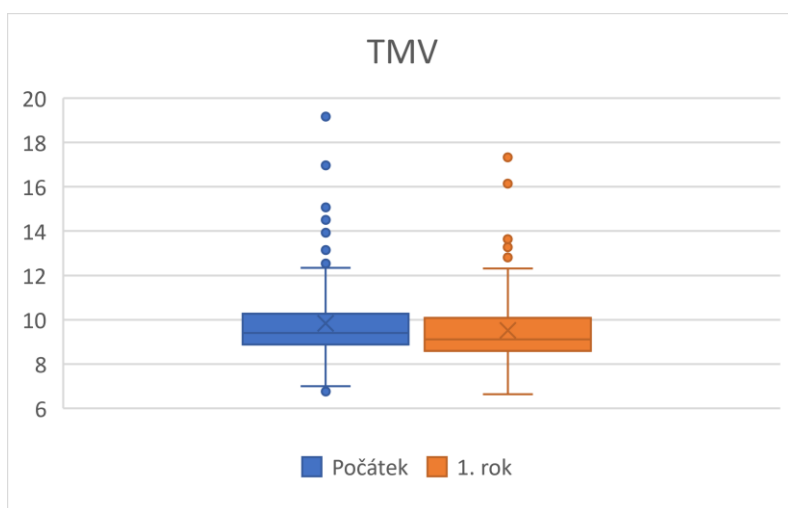
Průměrný rozdíl mezi vstupní TMV a po roce byl $-0,312 \pm 0,912 \text{ mm}^3$, $m = -0,23 \text{ mm}^3$ (min. $-4,63$ a max. $3,23 \text{ mm}^3$). U 113 očí (68 %) došlo po roce ke snížení TMV, u 3 očí (2 %) zůstal TMV stejný a u 51 očí (30 %) došlo ke zvýšení TMV (graf 7).

TMV (mm ³)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián	Rozdíl od počátku
Počátek	9,834	1,630	6,76	19,16	9,40	
3. měsíc	9,774	1,613	6,87	19,09	9,35	-0,060
6. měsíc	9,671	1,574	6,85	18,69	9,29	-0,163
9. měsíc	9,646	1,633	6,85	19,34	9,23	-0,188
12. měsíc	9,522	1,473	6,64	17,32	9,11	-0,312

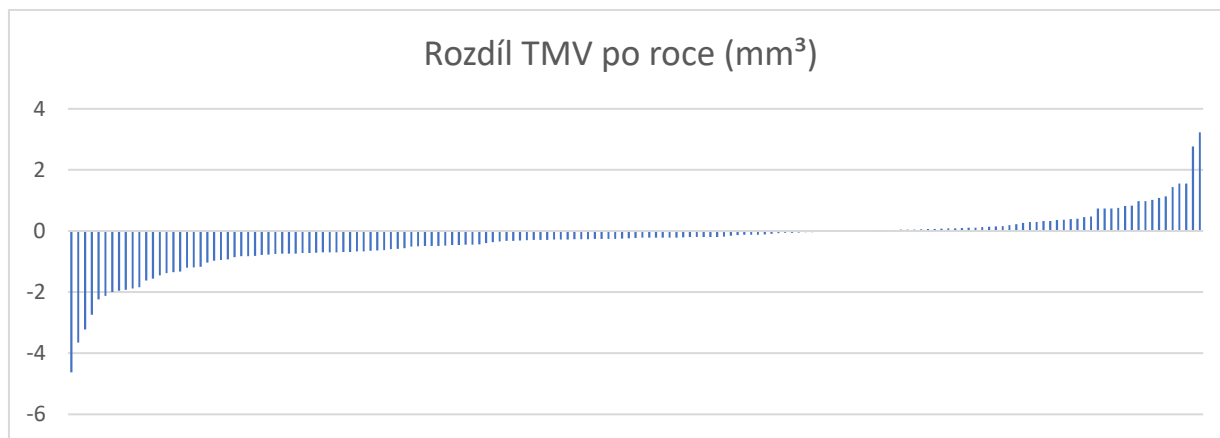
Tabulka 3. Hodnoty TMV v jednom roce v mm³



Graf 5. Průměrné hodnoty TMV během 1 roku v mm³



Graf 6. Krabicový graf TMV na počátku a po roce v mm³



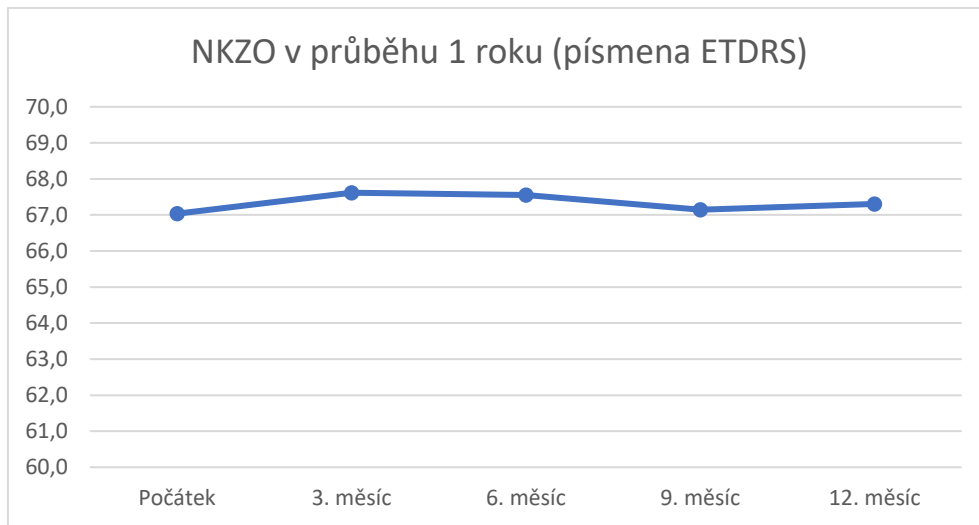
Graf 7. Rozdíl TMV po roce oproti vstupnímu TMV u jednotlivých očí v mm³

NKZO byla na počátku sledování 67,0 písmen ETDRS, po 3 měsících se zvýšila o 0,6 písmene na 67,6 písmene ETDRS, po 6 měsících zůstala stejná 67,6 písmene ETDRS. Po 9 měsících byla NKZO 67,1 písmene ETDRS, rozdíl oproti počáteční hodnotě byl 0,1 písmene. Po roce byla NKZO průměrně 67,3 písmene ETDRS. NKZO zůstala po roce stabilní, rozdíl byl $0,3 \pm 8,1$ písmen ETDRS, $m = 0$ (min. -25 a max. 28 písmen) (tabulka 4, graf 8 a 9).

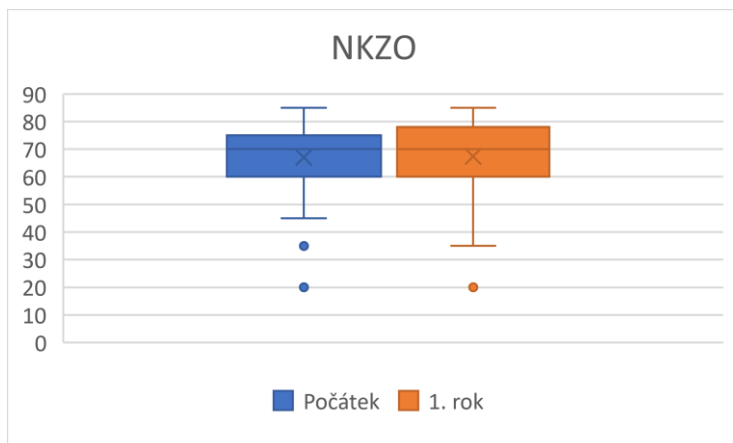
U 63 očí (38 %) došlo po roce ke zhoršení NKZO, u 30 očí (18 %) zůstala NKZO stejná a u 74 očí (44 %) došlo ke zlepšení NKZO. Celkem stabilní NKZO po roce (zlepšení nebo zhoršení o 5 a méně písmen) byl u 103 očí (62 %), zlepšení o více než 5 písmen bylo u 32 očí (19 %), z toho u 8 očí o minimálně 3 řádky ETDRS (15 písmen a více), zhoršení o více než 5 písmen bylo u 32 očí (19 %), z toho u 12 očí o více než 3 řádky ETDRS. Celkově ke zlepšení nebo stabilizaci NKZO došlo u 135 očí (81 %) (graf 10).

NKZO (písmena ETDRS)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián	Rozdíl od počátku
Počátek	67,0	12,0	20	85	70	
3. měsíc	67,6	12,3	20	85	70	0,6
6. měsíc	67,6	12,3	20	85	70	0,6
9. měsíc	67,1	12,0	20	85	70	0,1
12. měsíc	67,3	12,9	20	85	70	0,3

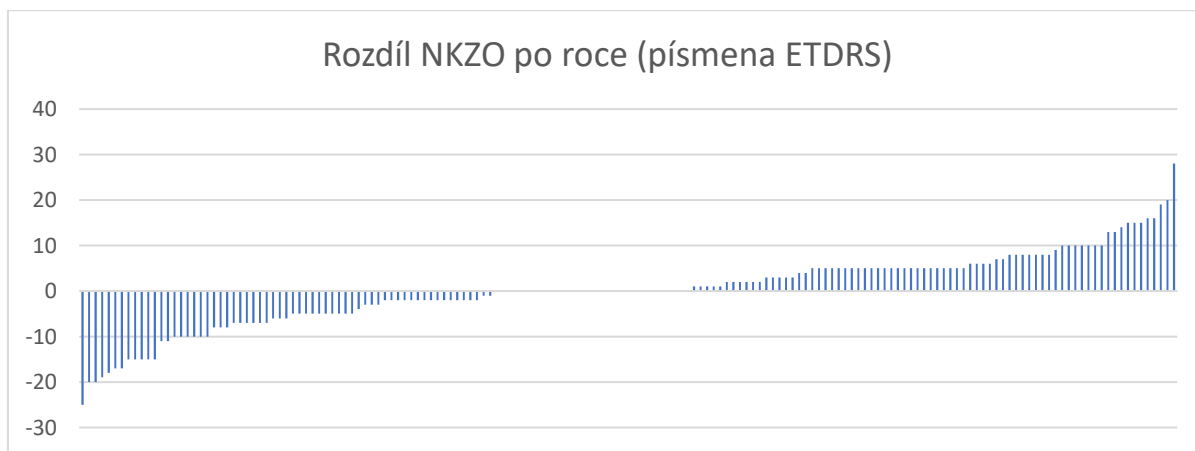
Tabulka 4. Hodnoty NKZO v jednom roce v písmenech ETDRS



Graf 8. Průměrné hodnoty NKZO během 1 roku v písmenech ETDRS



Graf 9. Krabicový graf NKZO na počátku a po roce v písmenech ETDRS



Graf 10. Rozdíl NKZO po roce oproti vstupní NKZO u jednotlivých očí v písmenech ETDRS

Frekvence opakování terapie MPFK byla celkem za rok průměrně $3,5 \pm 0,7$ laserových ošetření makuly, $m = 4$ (min. 1, max. 4).

Statisticky bylo provedeno párové porovnání hodnot CRT, TMV a NKZO na počátku a po 12 měsících. Byl použit neparametrický Wilcoxonův znaménkový test. Testována byla hypotéza shody vůči alternativě neshody (oboustranná alternativa). Pro CRT a TMV byl rozdíl statisticky významný na hladině významnosti $p < 0,001$. Pro NKZO nebyl nalezen statisticky významný rozdíl.

Dále byla testována hypotéza, že rozdíl CRT a TMV na počátku a po 12 měsících je větší (snížení) než nula. Pro CRT (CRT poč. – CRT 12 měsíců) bylo snížení statisticky významné na hladině $p < 0,001$. Pro TMV (TMV poč. – TMV 12 měsíců) bylo snížení statisticky významné na hladině $p < 0,001$.

Pro NKZO byla testována hypotéza, že rozdíl na počátku a po 12 měsících (NKZO poč. – NKZO 12 měsíců) je menší (zvýšení) než nula, zvýšení NKZO nebylo statisticky významné (tabulka 5).

	Rozdíl od počátku průměr (medián)	Hodnota p	Statistická významnost
CRT (μm)	-45,0 (-25,0)	$p < 0,001$	ANO
TMV (mm^3)	-0,312 (-0,23)	$p < 0,001$	ANO
NKZO (písmena ETDRS)	-0,3 (0)	$p = 0,211$	NE

Tabulka 5. Přehled rozdílů sledovaných hodnot na počátku a po roce (CRT uváděno v μm , TMV v mm^3 a NKZO v písmenech ETDRS) a statistická významnost zlepšení (pro CRT a TMV snížení, pro NKZO zvýšení)

Výsledky tříletého sledování

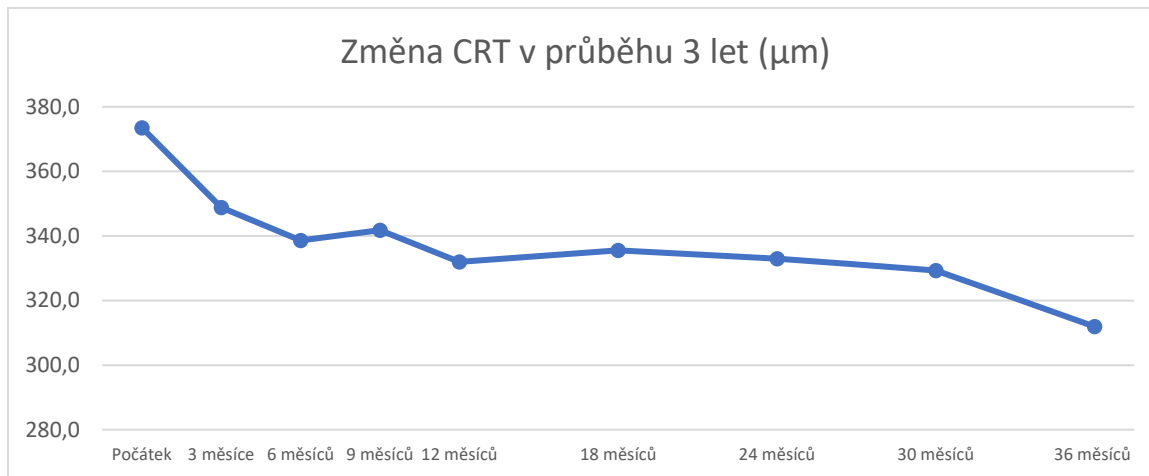
Tři roky bylo sledováno celkem 70 očí 47 pacientů. V prvním roce byli pacienti sledováni po 3 měsících, v dalších letech po 6 měsících.

Vstupní průměrná CRT byla v tomto souboru 373,6 μm , po roce se snížila na 332,0 μm . CRT byla po roce zlepšena nebo stabilizována u 36 očí (54 %), zhoršena u 32 očí (46 %), průměrné snížení CRT bylo -41,6 μm . Po 2 letech byla průměrná CRT 333,0 μm , zlepšena nebo stabilizována byla CRT u 40 očí (57 %), zhoršena u 30 očí (43 %), průměrné snížení CRT bylo -40,6 μm . Po 3 letech byla průměrná CRT 311,9 μm . Ve srovnání se vstupní CRT došlo po 3 letech ke snížení průměrné CRT o $-61,6 \pm 188,8 \mu\text{m}$, $m = -35 \mu\text{m}$ (min. -562 a max. 453 μm) (tabulka 6, graf 11 a 12).

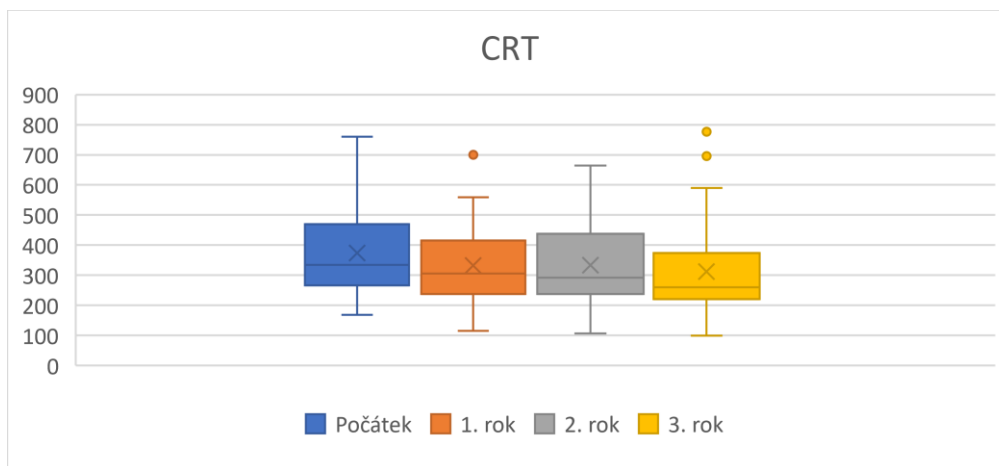
U 46 očí (60 %) došlo po 3 letech ke snížení CRT a u 24 očí (34 %) došlo ke zvýšení CRT (graf 13).

CRT (μm)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián	Rozdíl od počátku
Počátek	373,6	131,0	168	760	334	
3 měsíce	348,8	127,3	70	662	301,5	
6 měsíců	338,6	110,0	120	710	313	
9 měsíců	341,8	122,8	123	708	308	
12 měsíců	332,0	120,5	115	710	305,5	-41,6
18 měsíců	335,5	129,9	119	771	302,5	
24 měsíců	333,0	122,8	107	664	291,5	-40,6
30 měsíců	329,3	143,9	117	767	276	
36 měsíců	311,9	136,4	99	777	260,5	-61,6

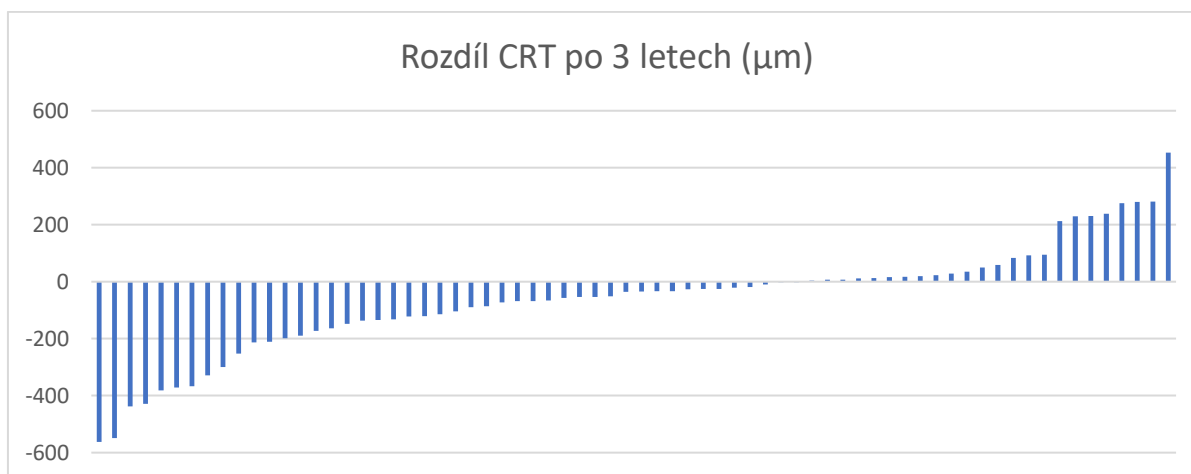
Tabulka 6. Hodnoty CRT v průběhu 3 let v μm



Graf 11. Průměrné hodnoty CRT v průběhu 3 let v μm



Graf 12. Krabicový graf CRT v jednotlivých letech v μm



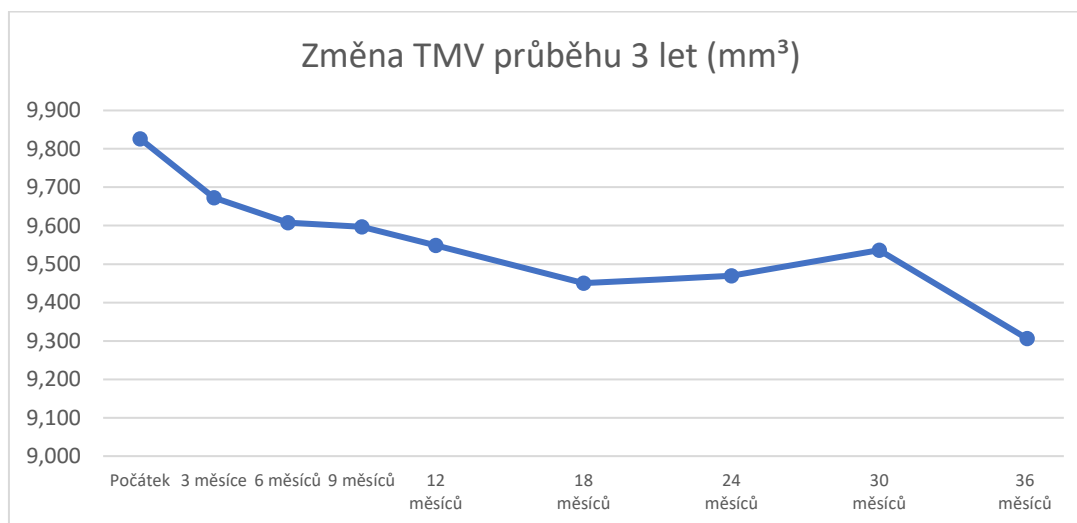
Graf 13. Rozdíl CRT po 3 letech oproti vstupní CRT u jednotlivých očí v μm

Vstupní průměrný TMV byl v souboru 70 očí sledovaných 3 roky 9,826 mm³, po roce se snížil na 9,548 mm³. TMV byl po roce zlepšen nebo stabilizován u 45 očí (64 %), zhoršen u 25 očí (36 %), průměrné snížení TMV bylo -0,278 mm³. Po 2 letech byl průměrný TMV 9,469 mm³, zlepšen byl TMV u 48 očí (69 %), zhoršen u 22 očí (31 %), průměrné snížení TMV bylo -0,351 mm³. Po 3 letech byl průměrný TMV 9,306 mm³ (tabulka 7, graf 14 a 15).

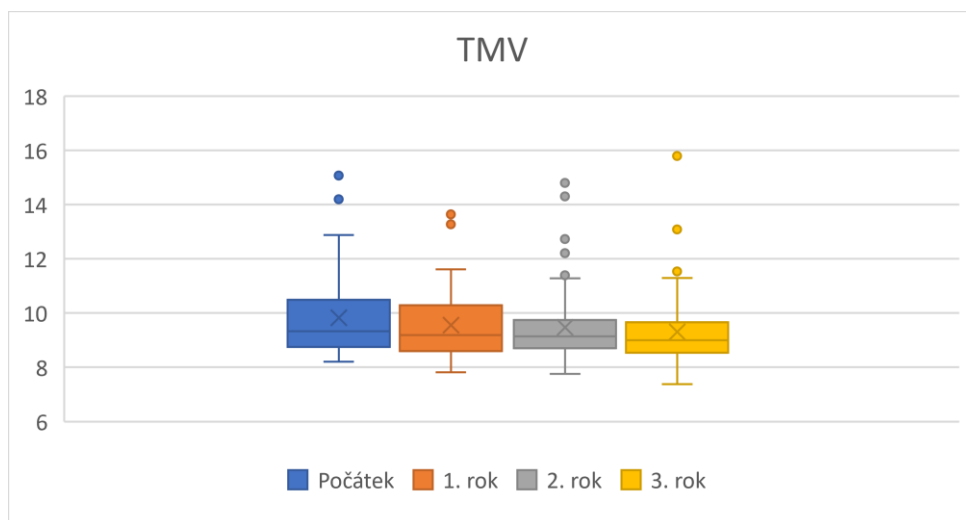
Ve srovnání se vstupním TMV došlo po 3 letech ke snížení průměrného TMV o $-0,522 \pm 1,518$ mm³ m = -0,425 mm³ (min. -5,63 a max. 4,30 mm³). U 49 (70 %) očí došlo po 3 letech ke snížení TMV a u 21 očí (30 %) ke zvýšení (graf 16).

TMV (mm ³)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián	Rozdíl od počátku
Počátek	9,826	1,436	8,2	15,07	9,33	
3měsíce	9,673	1,242	8,09	13,67	9,255	
6měsíců	9,608	1,244	8,09	15,24	9,25	
9měsíců	9,597	1,302	7,95	15,00	9,125	
12 měsíců	9,548	1,190	7,82	13,64	9,19	-0,278
18 měsíců	9,450	1,202	7,75	13,88	9,14	
24 měsíců	9,469	1,370	7,76	14,80	9,135	-0,351
30 měsíců	9,536	1,706	7,58	17,67	9,03	
36 měsíců	9,306	1,279	7,38	15,79	8,995	-0,522

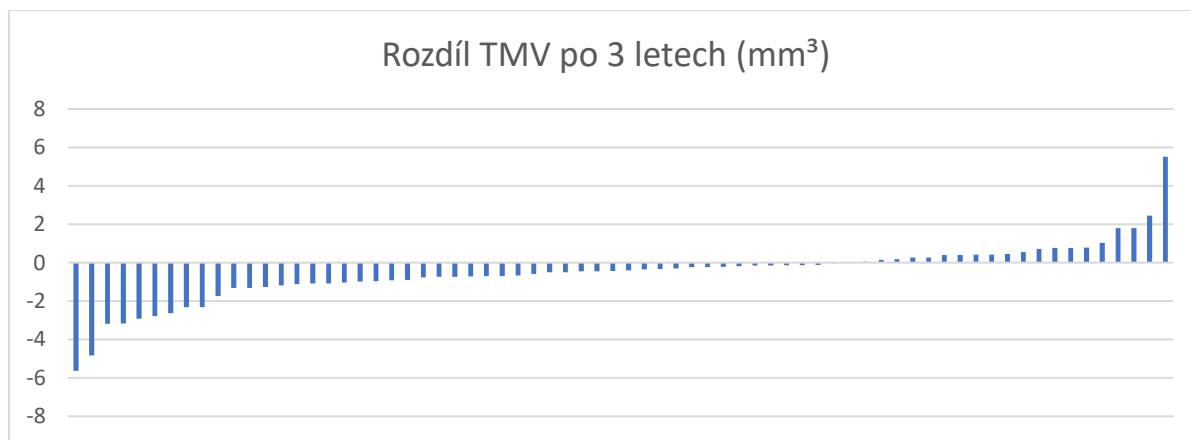
Tabulka 7. Hodnoty TMV v průběhu 3 let v mm³



Graf 14. Průměrné hodnoty TMV v průběhu 3 let v mm³



Graf 15. Krabicový graf TMV v jednotlivých letech v mm³



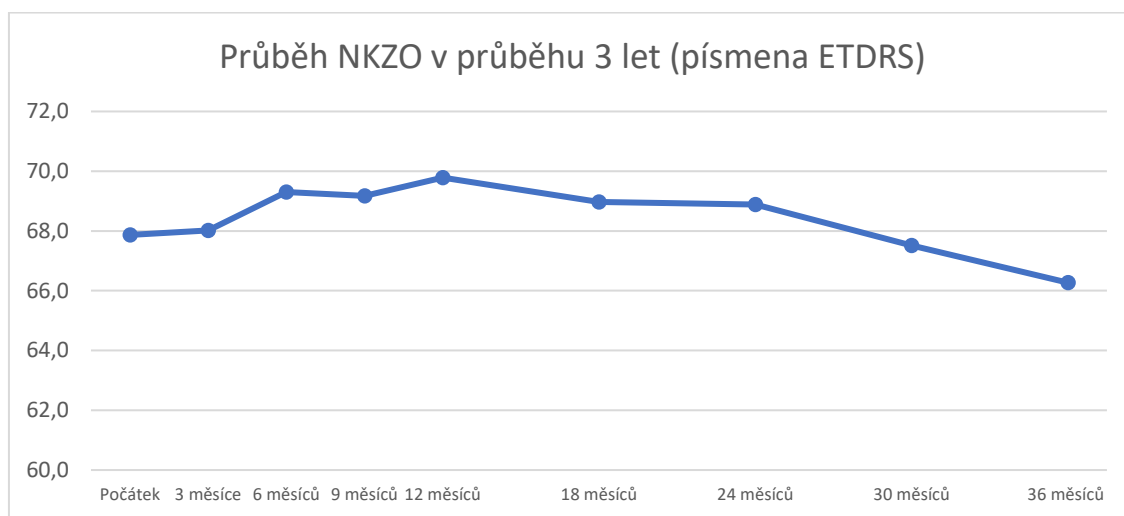
Graf 16. Rozdíl TMV po 3 letech oproti vstupní TMV u jednotlivých očí v mm³

NKZO byla na počátku sledování v souboru 70 očí sledovaných 3 roky 67,9 písmene ETDRS a po roce 69,8 písmen ETDRS. Po roce se NKZO zlepšila o více než 5 písmen u 33 očí (19 %), NKZO byla stabilní (snížení nebo zvýšení o 5 písmen) u 50 očí (71 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 7 očí (10 %), průměrný zisk byl 1,9 písmene ETDRS. Po 2 letech byla průměrná NKZO 68,9 písmene ETDRS, zlepšení o více než 5 písmen bylo u 16 očí (23 %), NKZO byla stabilní u 40 očí (57 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 14 očí (20 %), po 2 letech přetrvával zisk 1 písmene ETDRS. Po 3 letech byla průměrná NKZO 66,3 písmene ETDRS. Ve srovnání se vstupní NKZO došlo po 3 letech ke snížení průměrné NKZO o $-1,6 \pm 10,1$ písmen ETDRS, $m = -2$ (min. -25 a max. 24 písmen) (tabulka 8, graf 17 a 18).

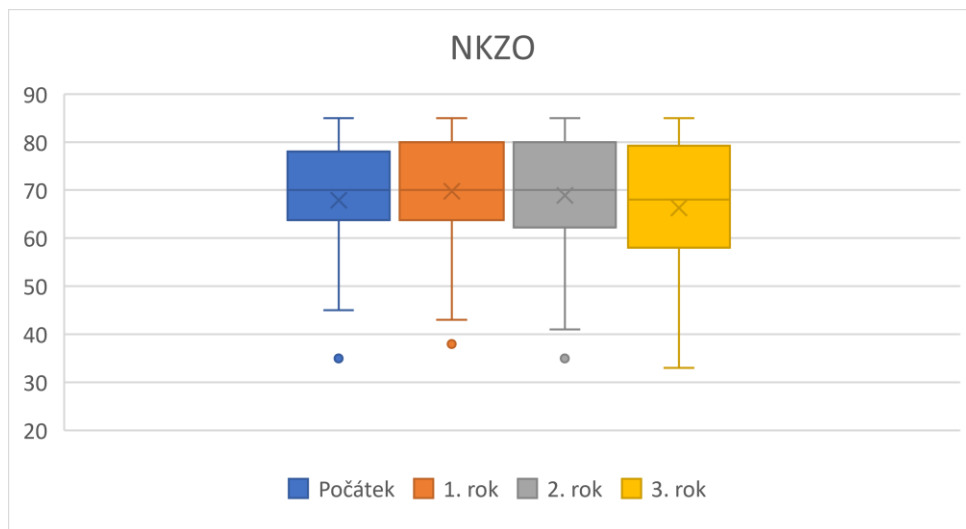
Celkem stabilní NKZO po 3 letech (zlepšení nebo zhoršení o 5 a méně písmen) byla u 25 očí (36 %), zlepšení o více než 5 písmen bylo u 12 očí (17 %) z toho u 6 očí o minimálně 3 řádky ETDRS (15 písmen a více), zhoršení o více než 5 písmen bylo u 25 očí (36 %), z toho u 6 očí o více než 3 řádky ETDRS. Celkově ke zlepšení nebo stabilizaci NKZO došlo u 45 očí (64 %) (graf 19).

NKZO (písmena ETDRS)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián	Rozdíl od počátku
Počátek	67,9	11,7	35	85	70	
3měsíce	68,0	12,6	32	85	70	
6měsíců	69,3	11,5	39	85	70	
9měsíců	69,2	11,3	38	85	70	
12 měsíců	69,8	12,0	38	85	70	1,9
18 měsíců	69,0	12,0	34	85	70	
24 měsíců	68,9	12,1	35	85	70	1,0
30 měsíců	67,5	12,7	35	85	69	
36 měsíců	66,3	13,1	33	85	68	-1,6

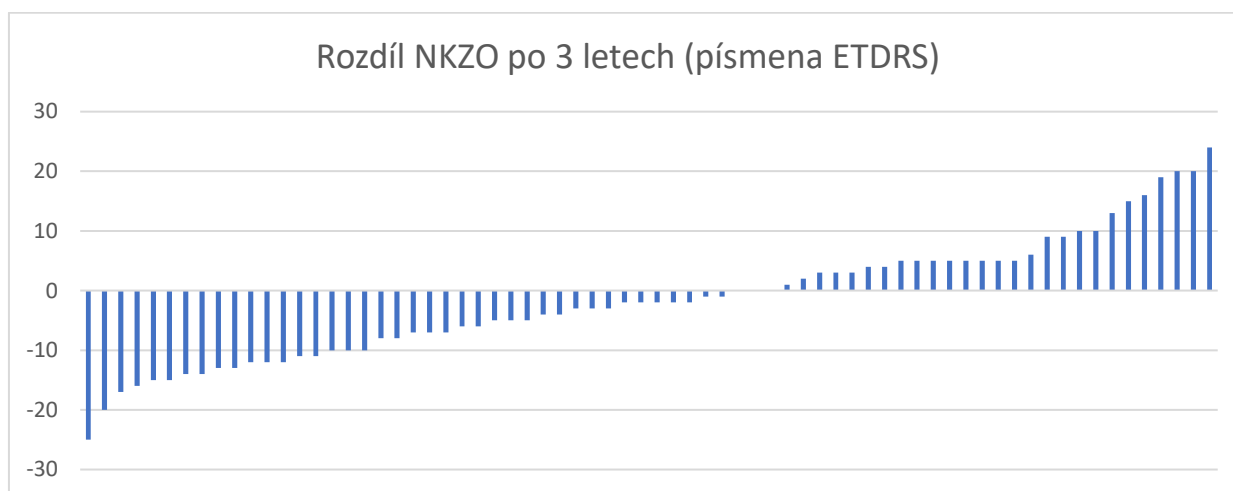
Tabulka 8. Hodnoty NKZO v průběhu 3 let v písmenech ETDRS



Graf 17. Průměrné hodnoty NKZO v průběhu 3 let v písmenech ETDRS



Graf 18. Krabicový graf NKZO v jednotlivých letech v písmenech ETDRS



Graf 19. Rozdíl NKZO po 3 letech oproti vstupní NKZO u jednotlivých očí v písmenech ETDRS

Frekvence opakování terapie MPFK byla celkem za 3 roky průměrně $7,6 \pm 2,0$ laserových ošetření makuly, $m = 8$ (min. 2, max. 10). V prvním roce byla léčba MPFK provedena průměrně $3,6\text{krát} \pm 0,6$, $m = 4$ (min. 2, max. 4), ve 2. roce to bylo průměrně $2,3\text{krát} \pm 1,0$, $m = 3$ (min. 0, max. 3), ve 3. roce to bylo $1,7\text{krát} \pm 1,0$, $m = 2$ (min. 0, max. 3).

Statisticky se v prvním kroku pro CRT, TMV a NKZO testovala hypotéza shody vůči alternativě, že alespoň dva časové okamžiky se liší. Byla použita Friedmanova neparametrická analýza

rozptylu. Hypotéza shody byla zamítnuta pro všechny sledované parametry pro CRT $p = 0,00311$, TMV $p < 0,001$, NKZO $p = 0,00019$.

Ve druhém kroku bylo provedeno párové porovnání hodnot CRT, TMV a NKZO na počátku a po roce, počátku a po 2 letech, stejně po 3 letech a dále porovnání hodnot vždy po sobě následujících let. Byl použit neparametrický Wilcoxonův znaménkový test. Testována byla v každém páru hodnot hypotéza shody vůči alternativě neshody (oboustranná alternativa).

Pro CRT byl rozdíl statisticky významný pouze v porovnání výsledků na počátku a po 3 letech na hladině významnosti $p < 0,01$. Pro TMV byl rozdíl statisticky významný u všech porovnávaných dvojic výsledků TMV minimálně na hladině $p < 0,05$. Pro NKZO byl rozdíl statisticky významný pouze v porovnání výsledků na počátku a po 1 roce na hladině významnosti $p < 0,05$ a dále rozdíl mezi 2. a 3. rokem $p < 0,01$.

Dále byla v každém páru hodnot pro CRT a TMV testována hypotéza, že rozdíl je větší (snížení) než nula. Pro CRT bylo snížení statisticky významné pouze mezi hodnotami na počátku a po 36 měsících (CRT poč. – CRT 36 měsíců) na hladině $p < 0,01$.

Pro TMV bylo snížení statisticky významné porovnáním hodnot na počátku a po 12 měsících (TMV poč. – TMV 12 měsíců) na hladině $p < 0,05$, na počátku a po 2 letech (TMV poč. – TMV 24 měsíců) na hladině $p < 0,001$ a na počátku a po 3 letech (TMV poč. – TMV 36 měsíců) na hladině $p < 0,001$. Dále bylo snížení statisticky významné v porovnání po roce a po 2 letech (TMV 12 měsíců – TMV 24 měsíců) na hladině $p < 0,05$ a po 2 letech a po 3 letech (TMV 24 měsíců – TMV 36 měsíců) na hladině $p < 0,05$.

Pro NKZO byla v každém páru hodnot testována hypotéza, že rozdíl je menší (zvýšení) než nula. Statisticky významný byl rozdíl NKZO na počátku a po 1 roce (NKZO poč. – NKZO 12 měsíců), zvýšení bylo statisticky významné na hladině $p < 0,01$. V porovnání NKZO po 2. roce a po 3. roce (NKZO 24 – NKZO 36 měsíců) bylo statisticky významné snížení $p < 0,001$. Ostatní rozdíly nebyly statisticky významné. Rozdíl NKZO na začátku a po 3 letech nebyl statisticky významný (tabulka 9).

	Rok	Rozdíl od počátku průměr (medián)	Hodnota p	Statistická významnost
CRT (μm)	1	-41,6 (-8,5)	$p = 0,100$	NE
	2	-40,6 (-11,5)	$p = 0,077$	NE
	3	-61,6 (-35,0)	$p < 0,01$	ANO
TMV (mm^3)	1	-0,278 (-0,19)	$p < 0,05$	ANO
	2	-0,351 (-0,25)	$p < 0,001$	ANO
	3	-0,522 (-0,542)	$p < 0,001$	ANO
NKZO (písmena ETDRS)	1	1,9 (1,5)	$p < 0,01$	ANO
	2	1,0 (0)	$p = 0,183$	NE
	3	-1,6 (-2)	$p = 0,904$	NE

Tabulka 9. Přehled rozdílů sledovaných hodnot na počátku a po roce, dvou a tří letech (CRT uváděno v μm , TMV v mm^3 a NKZO v písmenech ETDRS) a statistická významnost zlepšení stavu (pro CRT a TMV snížení, pro NKZO zvýšení)

Výsledky pětiletého sledování

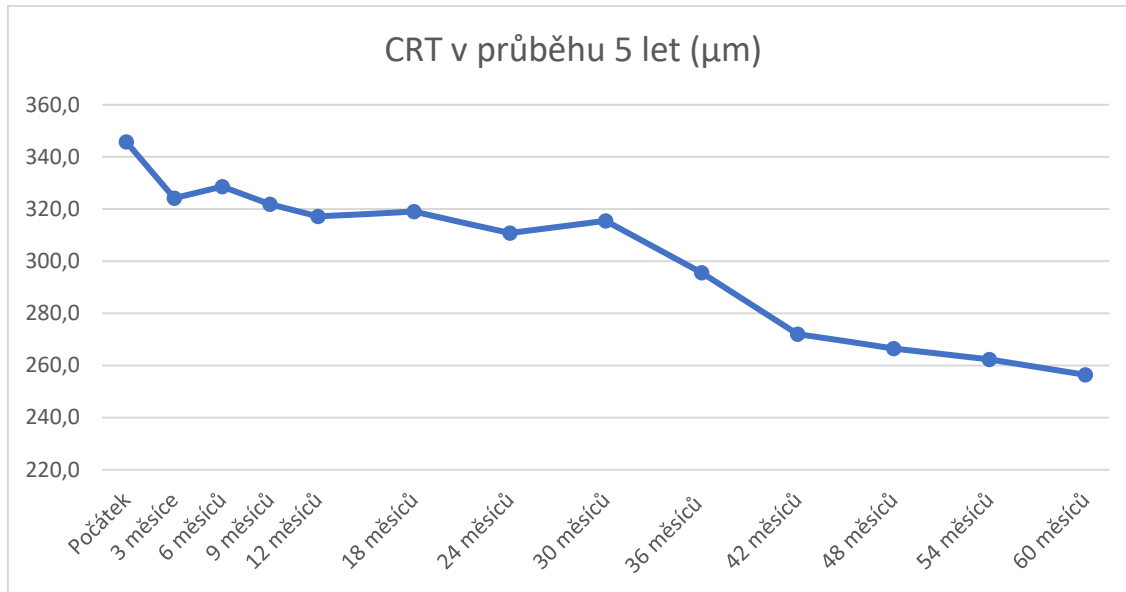
Pět let bylo sledováno 52 očí 34 pacientů.

Vstupní průměrná CRT byla v tomto souboru 345,9 μm , po roce se snížila na 317,2 μm . Po roce se CRT zlepšila nebo stabilizovala u 28 očí (54 %) a zhoršila u 24 očí (46 %), došlo ke snížení CRT o -28,7 μm . Po 2 letech byla průměrná CRT 310,8 μm , zlepšena nebo stabilizována byla CRT u 29 očí (56 %) a zhoršila se u 23 očí (44 %), průměrné snížení bylo o -35,0 μm . Po 3 letech byla průměrná CRT 295,7 μm . Ve srovnání se vstupní CRT došlo ke snížení průměrné CRT o -50,7 μm , CRT se zlepšila nebo stabilizovala u 34 očí (65 %) a zhoršila u 18 očí (35 %). Po 4 letech byla průměrná CRT 266,5 μm . Ve srovnání se vstupní CRT došlo ke snížení průměrné CRT o -79,4 μm , CRT se zlepšila nebo stabilizovala u 39 očí (75 %) a zhoršila se u 13 očí (25 %). Po 5 letech byla průměrná CRT 256,4 μm , oproti vstupní CRT došlo ke snížení o $-89,4 \pm 153,6 \mu\text{m}$, $m = -61,5 \mu\text{m}$ (min. -571 μm , max. 268 μm) (tabulka 10, graf 20 a 21).

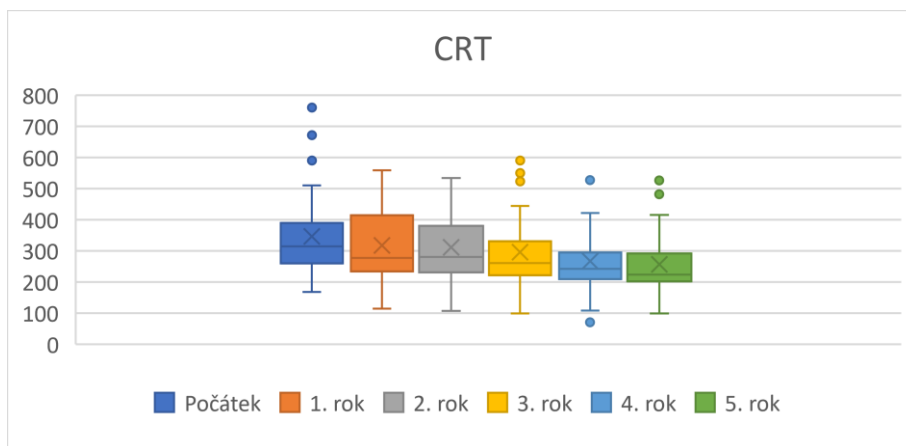
Po pěti letech došlo u 43 (83 %) očí ke snížení CRT a u 9 očí (17 %) ke zvýšení (graf 22).

CRT (μm)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián	Rozdíl od počátku
Počátek	345,9	122,6	168	760	314	
3 měsíce	324,2	115,3	144	662	278,5	
6 měsíců	328,7	111,9	125	710	278	
9 měsíců	321,9	105,6	123	571	279	
12 měsíců	317,2	104,1	115	559	277	-28,7
18 měsíců	319,0	110,7	119	661	285,5	
24 měsíců	310,8	101,3	107	534	280,5	-35,0
30 měsíců	315,6	133,7	117	753	265,5	
36 měsíců	295,7	115,0	99	590	260,5	-50,7
42 měsíců	272,1	101,0	71	554	252	
48 měsíců	266,5	101,3	71	542	242	-79,4
54 měsíců	262,4	107,7	99	555	221	
60 měsíců	256,4	98,4	99	526	224	-89,5

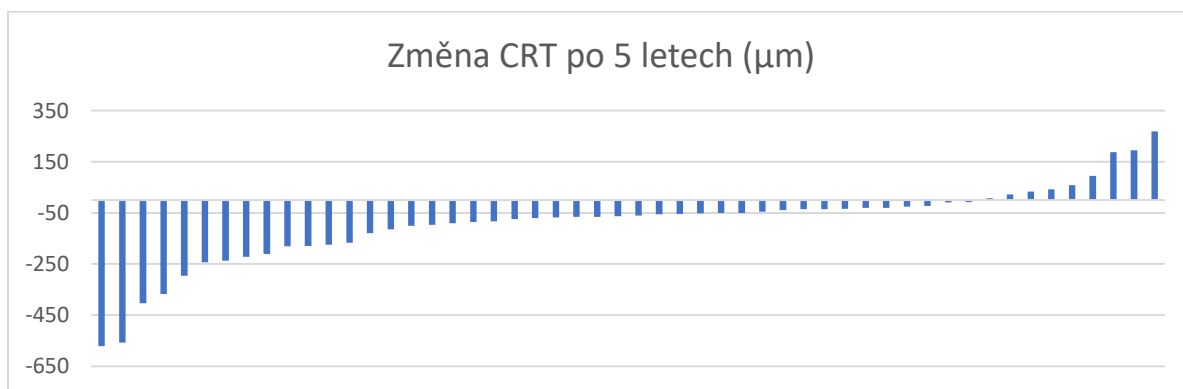
Tabulka 10. Hodnoty CRT v průběhu 5 let v μm



Graf 20. Průměrné hodnoty CRT v průběhu 5 let v µm



Graf 21. Krabicový graf CRT v jednotlivých letech v µm

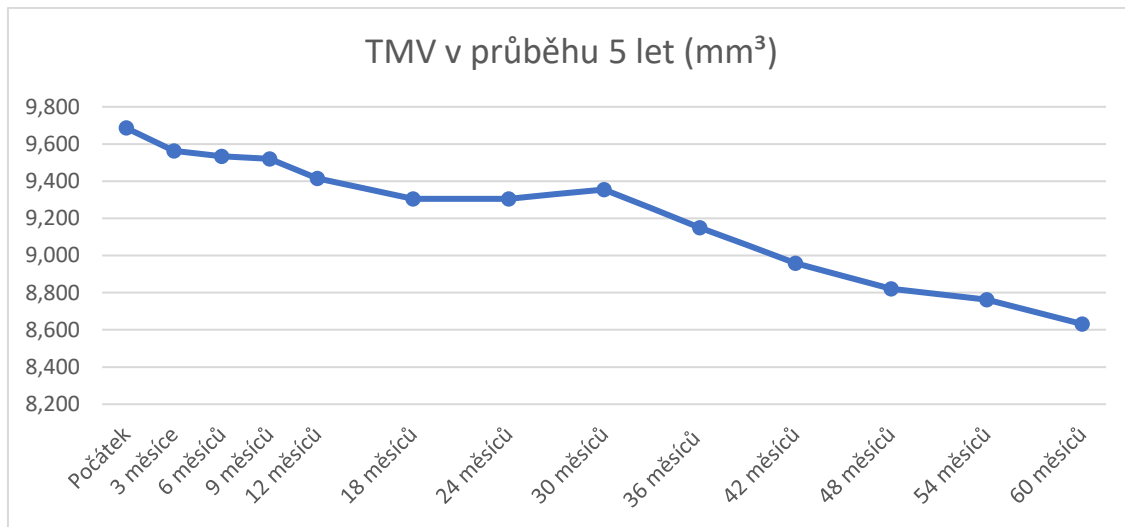


Graf 22. Rozdíl CRT po 5 letech oproti vstupní CRT u jednotlivých očí v µm

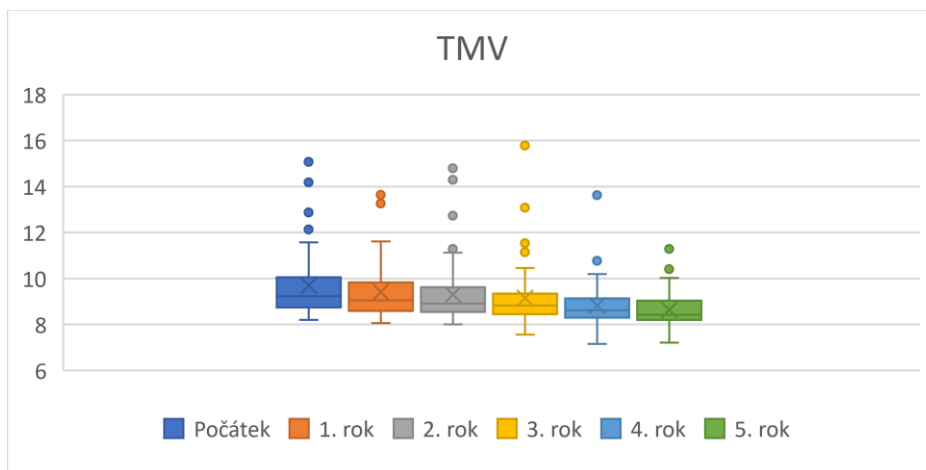
Průměrný TMV na počátku sledování byl 9,687 mm³, po roce se snížil na 9,416 mm³. Po roce se TMV zlepšil nebo stabilizoval u 34 očí (65 %) a zhoršil u 18 očí (35 %), došlo ke snížení TMV o -0,271 mm³. Po 2 letech byl průměrný TMV 9,304 mm³, zlepšen nebo stabilizován byl TMV u 37 očí (71 %) a zhoršil se u 15 očí (29 %), průměrné snížení bylo o -0,374 mm³. Po 3 letech byl průměrný TMV 9,151 mm³. Ve srovnání se vstupní TMV došlo ke snížení průměrného TMV o -0,537 mm³, TMV se zlepšil nebo stabilizoval u 39 očí (75 %) a zhoršil u 13 očí (25 %). Po 4 letech byl průměrný TMV 8,821 mm³. Ve srovnání se vstupním TMV došlo ke snížení průměrného TMV o -0,866 mm³, TMV se zlepšil nebo stabilizoval u 44 očí (85 %) a zhoršil se u 8 očí (15 %). Po 5 letech byl průměrný TMV 8,631 mm³, oproti vstupnímu TMV došlo ke snížení o -1,055 ± 1,294 mm³, m = -0,745 mm³ (min. -5,98 a max. 1,00 mm³) (tabulka 11, graf 23 a 24). Po pěti letech došlo u 47 očí (90 %) ke snížení TMV a u 5 očí (10 %) ke zvýšení (graf 25).

TMV (mm ³)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián	Rozdíl od počátku
Počátek	9,687	1,434	8,20	15,07	9,23	
3 měsíce	9,563	1,237	8,20	13,67	9,115	
6 měsíců	9,534	1,313	8,26	15,24	9,10	
9 měsíců	9,520	1,378	8,17	15,00	9,035	
12 měsíců	9,416	1,201	8,06	13,64	9,045	-0,271
18 měsíců	9,304	1,213	7,99	13,88	8,90	
24 měsíců	9,304	1,368	8,00	14,80	8,91	-0,374
30 měsíců	9,356	1,811	7,58	17,67	8,895	
36 měsíců	9,151	1,330	7,56	15,79	8,825	-0,537
42 měsíců	8,959	1,230	7,15	15,34	8,665	
48 měsíců	8,821	0,950	7,15	13,62	8,61	-0,866
54 měsíců	8,763	0,949	7,21	13,52	8,465	
60 měsíců	8,631	0,721	7,21	11,28	8,415	-1,055

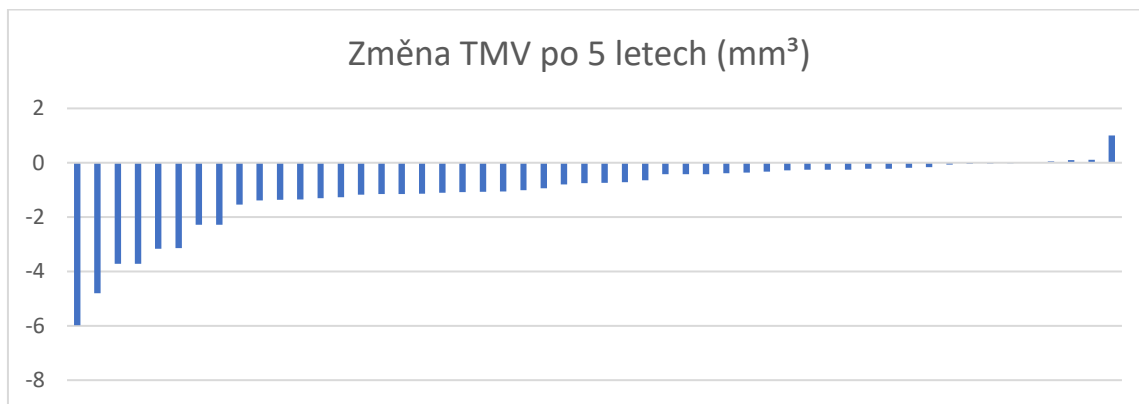
Tabulka 11. Hodnoty TMV v průběhu 5 let v mm³



Graf 23. Průměrné hodnoty TMV v průběhu 5 let v mm³



Graf 24. Kráčkový graf TMV v jednotlivých letech v mm³



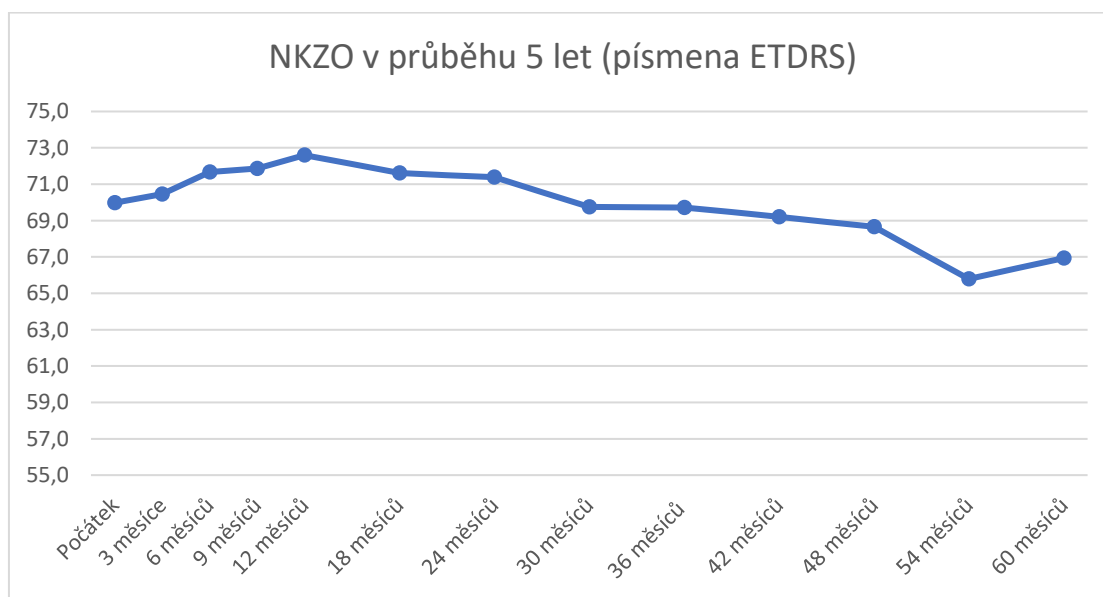
Graf 25. Rozdíl TMV po 5 letech oproti vstupní TMV u jednotlivých očí v mm³

Vstupní průměrná NKZO byla v tomto souboru 70 písmen ETDRS, po roce se zvýšila na 72,6 písmen ETDRS. Po roce se NKZO zlepšila o více než 5 písmen u 10 očí (19 %), NKZO byla stabilní (snížení nebo zvýšení o 5 písmen) u 39 očí (75 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 3 očí (6 %), po roce došlo ke zvýšení NKZO o 2,6 písmene ETDRS. Po 2 letech byla průměrná NKZO 71,4 písmene ETDRS, zlepšení o více než 5 písmen bylo u 12 očí (23 %), NKZO byla stabilní u 30 očí (58 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 10 očí (19 %), průměrné zvýšení NKZO bylo 1,4 písmene. Po 3 letech byla průměrná NKZO 69,7 písmene ETDRS. Ve srovnání se vstupní NKZO došlo ke snížení průměrné NKZO o -0,3 písmene, zlepšení o více než 5 písmen bylo u 9 očí (17 %), NKZO byla stabilní u 29 očí (56 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 14 očí (27 %). Po 4 letech byla průměrná NKZO 68,7 písmen ETDRS. Ve srovnání se vstupní NKZO došlo ke snížení průměrné NKZO o -1,3 písmene, zlepšení o více než 5 písmen bylo u 12 očí (23 %), NKZO byla stabilní u 23 očí (44 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 17 očí (33 %). Po 5 letech byla průměrná NKZO 66,9, oproti vstupní NKZO došlo ke snížení o $-3,1 \pm 10,9$ písmen ETDRS, $m = -0,5$ (min. -30, max. 20 písmen) (tabulka 12, graf 26 a 27).

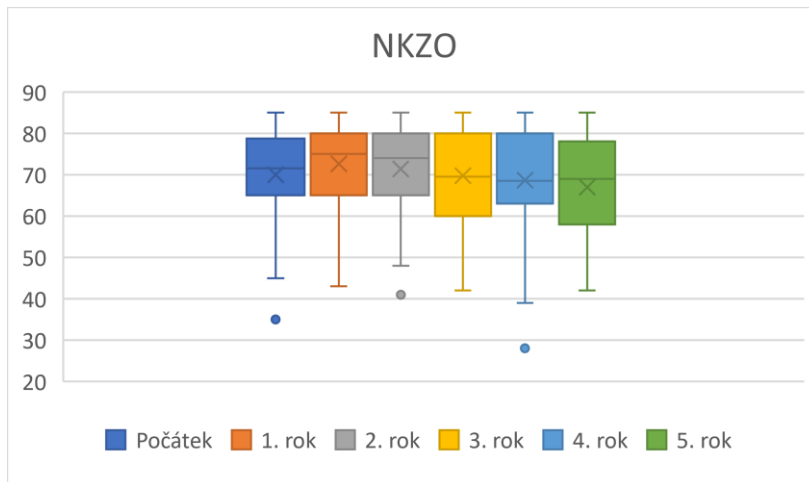
Celkem stabilní NKZO po 5 letech (zlepšení nebo zhoršení o 5 a méně písmen) byl u 24 očí (46 %), zlepšení o více než 5 písmen bylo u 9 očí (17 %) z toho u 4 očí (8 %) o minimálně 3 řádky ETDRS (15 písmen a více), zhoršení o více než 5 písmen bylo u 19 očí (37 %), z toho u 7 očí (13 %) o více než 3 řádky ETDRS. Celkově ke zlepšení nebo stabilizaci NKZO došlo po pěti letech sledování u 33 očí (63 %) (graf 28).

NKZO (písmena ETDRS)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián	Rozdíl od počátku
Počátek	70,0	10,1	35	85	71,5	
3 měsíce	70,5	10,5	38	85	73	
6 měsíců	71,7	9,8	43	85	75	
9 měsíců	71,9	9,5	48	85	74,5	
12 měsíců	72,6	10,1	43	85	75	2,6
18 měsíců	71,6	10,2	35	85	75	
24 měsíců	71,4	10,4	41	85	74	1,4
30 měsíců	69,8	11,7	35	85	71,5	
36 měsíců	69,7	11,5	42	85	69,5	-0,3
42 měsíců	69,2	10,3	42	85	69	
48 měsíců	68,7	12,5	28	85	68,5	-1,3
54 měsíců	65,8	14,2	12	85	68	
60 měsíců	66,9	12,1	42	85	69	-3,1

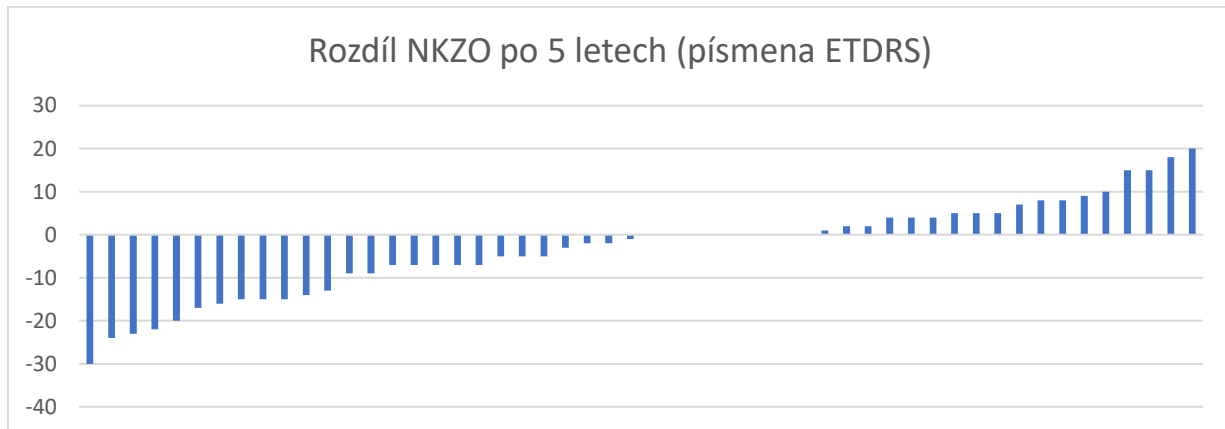
Tabulka 12. Hodnoty NKZO v průběhu 5 let v písmenech ETDRS



Graf 26. Průměrné hodnoty NKZO v průběhu 5 let v písmenech ETDRS



Graf 27. Krabicový graf NKZO v jednotlivých letech v písmenech ETDRS



Graf 28. Rozdíl NKZO po 5 letech oproti vstupní NKZO u jednotlivých očí v písmenech ETDRS

Frekvence opakování terapie MPFK byla celkem za 5 let průměrně $9,4 \pm 3,4$ laserových ošetření makuly, $m = 10$ (min. 2, max. 14). V prvním roce byla léčba MPFK provedena průměrně $3,7$ krát $\pm 0,6$, $m = 4$ (min. 2, max. 4), ve 2. roce to bylo průměrně $2,3$ krát $\pm 1,0$, $m = 3$ (min. 0, max. 3), ve 3. roce to bylo $1,6$ krát $\pm 1,1$, $m = 2$ (min. 0, max. 3), ve 4. roce to bylo $1,1$ krát $\pm 0,9$, $m = 1,5$ (min. 0, max. 2), a v 5. roce bylo ošetření provedeno průměrně $0,8$ krát $\pm 0,8$, $m = 1$ (min. 0, max. 2).

Statisticky se v prvním kroku testovala hypotéza shody vůči alternativě, že alespoň dva časové okamžiky se liší. Byla použita Friedmanova neparametrická analýza rozptylu. Hypotéza shody byla zamítnuta, hladina významnosti Friedmanovy ANOVY je pro CRT $p < 0,001$, pro TMV $p < 0,001$ a pro NKZO $p = 0,00002$.

Ve druhém kroku bylo provedeno párové porovnání hodnot CRT, TMV a NKZO na počátku a po roce, počátku a po 2 letech, stejně až do 5. roku a dále porovnání hodnot vždy po sobě následujících let. Byl použit neparametrický Wilcoxonův znaménkový test. Testována byla v každém páru hodnot hypotéza shody vůči alternativě neshody (oboustranná alternativa).

Pro CRT první rok (CRT poč. – CRT 12 měs.) a druhý rok (CRT poč. – CRT 24 měs.) rozdíl nebyl statisticky významný, od třetího roku již rozdíl statisticky významný byl (CRT poč. – CRT 36 měs.) $p < 0,05$, (CRT poč. – CRT 48 měs.) $p < 0,001$ (CRT poč. – CRT 60 měs.) $p < 0,001$. Pro porovnání prvního a druhého roku (CRT 12 měs. – CRT 24 měs.) a druhého a třetího roku (CRT 24 měs. – CRT 36 měs.) rozdíl nebyl statisticky významný, mezi třetím a čtvrtým rokem a čtvrtým a pátým rokem byl statisticky významný rozdíl, (CRT 36 měs. – CRT 48 měs.) $p < 0,001$ (CRT 48 měs. – CRT 60 měs.) $p < 0,001$.

Pro TMV první rok (TMV poč. – TMV 12 měs.) nebyl rozdíl statisticky významný, od druhého roku již rozdíl statisticky významný byl (TMV poč. – TMV 24 měs.) $p < 0,05$, (TMV poč. – TMV 36 měs.) $p < 0,001$, (TMV poč. – TMV 48 měs.) $p < 0,001$ (TMV poč. – TMV 60 měs.) $p < 0,001$. Pro porovnání souborů párů let po sobě jdoucích byl rozdíl statisticky významný (TMV 12 měs. – TMV 24 měs.) $p < 0,05$, (TMV 24 měs. – TMV 36 měs.) $p < 0,05$, (TMV 36 měs. – TMV 48 měs.) $p < 0,001$ a (TMV 48 měs. – TMV 60 měs.) $p < 0,001$.

Pro NKZO první rok byl rozdíl statisticky významný (NKZO poč. – NKZO 12 měs.) $p < 0,05$, od druhého roku již nebyl rozdíl oproti počátku statisticky významný. Pro porovnání souborů párů let po sobě jdoucích byl rozdíl statisticky významný pouze mezi druhým a třetím rokem (NKZO 24 měs. – NKZO 36 měsíců) $p < 0,01$, v ostatních letech statisticky významný nebyl.

Dále byla v každém páru hodnot pro CRT a TMV testována hypotéza, že rozdíl je větší (snížení) než nula. Pro CRT první rok (CRT poč. – CRT 12 měs.) a druhý rok (CRT poč. – CRT 24 měs.) nebylo snížení statisticky významné, od třetího roku již bylo snížení statisticky významné (CRT poč. – CRT 36 měs.) $p < 0,01$, (CRT poč. – CRT 48 měs.) $p < 0,001$ (CRT poč. – CRT 60 měs.) $p < 0,001$. Pro porovnání prvního a druhého roku (CRT 12 měs. – CRT 24 měs.) a druhého a třetího roku (CRT 24 měs. – CRT 36 měs.) nebylo snížení významné, mezi třetím a čtvrtým rokem a čtvrtým a pátým rokem bylo statisticky významné snížení, (CRT 36 měs. – CRT 48 měs.) $p < 0,001$ (CRT 48 měs. – CRT 60 měs.) $p < 0,05$.

Pro TMV bylo u všech sledovaných párů souboru snížení statisticky významné. První rok (TMV poč. – TMV 12 měs.) $p < 0,05$, druhý rok (TMV poč. – TMV 24 měs.) $p < 0,01$, dále (TMV poč. –

TMV 36 měs.) $p < 0,001$, (TMV poč. – TMV 48 měs.) $p < 0,001$ (TMV poč. – TMV 60 měs.) $p < 0,001$. Pro porovnání souborů párů let po sobě jdoucích bylo snížení také statisticky významné (TMV 12 měs. – TMV 24 měs.) $p < 0,001$, (TMV 24 měs. – TMV 36 měs.), $p < 0,001$ (TMV 36 měs. – TMV 48 měs.) $p < 0,001$ (TMV 48 měs. – TMV 60 měs.) $p < 0,001$.

Pro NKZO byla testována hypotéza, že rozdíl je menší (zvýšení) než nula. Statisticky významné zlepšení NKZO bylo v prvním roce (NKZO poč. – NKZO 12 měs.) $p < 0,01$, v dalších letech nebylo statisticky významné. Při porovnání rozdílu NKZO na počátku a po 5 letech (NKZO poč. – NKZO 60 měs.) nalézáme statisticky významné snížení NKZO $p < 0,05$, totéž při porovnání druhého a třetího roku (NKZO 24 měs. – NKZO 36 měs.) $p < 0,05$ a čtvrtého a pátého roku (NKZO 48 měs. – NKZO 60 měs.) $p < 0,05$ (tabulka 13).

	Rok	Rozdíl od počátku průměr (medián)	Hodnota p	Statistická významnost
CRT (μm)	1	-28,7 (-4,0)	p = 0,299	NE
	2	-35,0 (-4,5)	p = 0,157	NE
	3	-50,7 (-33,0)	p < 0,01	ANO
	4	-79,4 (-44,5)	p < 0,001	ANO
	5	-89,5 (-64,0)	p < 0,001	ANO
TMV (mm^3)	1	-0,271 (-0,22)	p < 0,05	ANO
	2	-0,351 (-0,25)	p < 0,01	ANO
	3	-0,522 (-0,425)	p < 0,001	ANO
	4	-0,866 (-0,55)	p < 0,001	ANO
	5	-1,055 (-0,745)	p < 0,001	ANO
NKZO (písmena ETDRS)	1	2,6 (1,5)	p < 0,01	ANO
	2	1,4 (0)	p = 0,241	NE
	3	-0,3 (-1)	p = 0,717	NE
	4	-1,3 (-2)	p = 0,813	NE
	5	-3,1 (-0,5)	p = 0,955	NE

Tabulka 13. Přehled rozdílů sledovaných hodnot v jednotlivých letech od počáteční hodnoty (CRT uváděno v μm , TMV v mm^3 a NKZO v písmenech ETDRS) a statistická významnost zlepšení stavu (pro CRT a TMV snížení, pro NKZO zvýšení)

Pro dlouhodobé pětileté sledování byly provedeny další korelační analýzy:

Nebyla zjištěna souvislost mezi počtem opakování MPFK za 5 let a výchozí hodnotou HbA1c (Spearmanův koeficient byl $r = 0,0789$) nebo výchozí hodnotou CRT (Spearmanův koeficient byl $r = 0,0602$).

Nebyla nalezena souvislost mezi výchozí hodnotou HbA1c a změnou CRT po 5 letech (Spearmanův koeficient $r = 0,186$). Nebyla nalezena významná korelace změny CRT se změnou HbA1c v jednotlivých letech (Spearmanův koeficient byl v 1. roce $r = 0,4271$, ve 2. roce $r = 0,0107$, ve 3. roce $r = 0,2574$, ve 4. roce $r = 0,0414$ a v 5. roce $r = 0,0645$).

Analýzy souboru očí léčených mikropulsním laserem jeden rok

Analýza souboru rozděleného podle vstupní CRT 300 μm

Celý soubor 167 očí 111 pacientů byl rozdělen na dva podsoubory. Do podsouboru A, kde byla vstupní CRT menší než 300 μm (CRT <300 μm), bylo zařazeno 58 očí. Do podsouboru B se vstupní CRT větší nebo rovnu 300 μm (CRT \geq 300 μm) bylo zařazeno 109 očí.

Vstupní průměrná CRT byla v podsouboru A (vstupní CRT <300 μm , 58 očí) 255,5 μm . Po 3 měsících byla CRT 267,5 μm , po 6 měsících 280,3 μm , po 9 měsících 288,7 μm a po roce 274,2 μm . Průměrný rozdíl mezi vstupní CRT a CRT po roce byl $18,7 \pm 88,2$ μm , $m = -3,5$ μm (min. -131 a max. 341 μm) (tabulka 14, graf 29 a 30).

CRT (μm) podsoubor A (N=58)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	255,5	27,1	168	297	257,5
3. měsíc	267,5	59,2	186	494	258,5
6. měsíc	280,3	82,0	175	629	261,5
9. měsíc	288,7	98,6	160	574	261
12. měsíc	274,2	90,0	160	605	248

Tabulka 14. Hodnoty CRT v podsouboru A (CRT <300 μm) v průběhu roku v μm

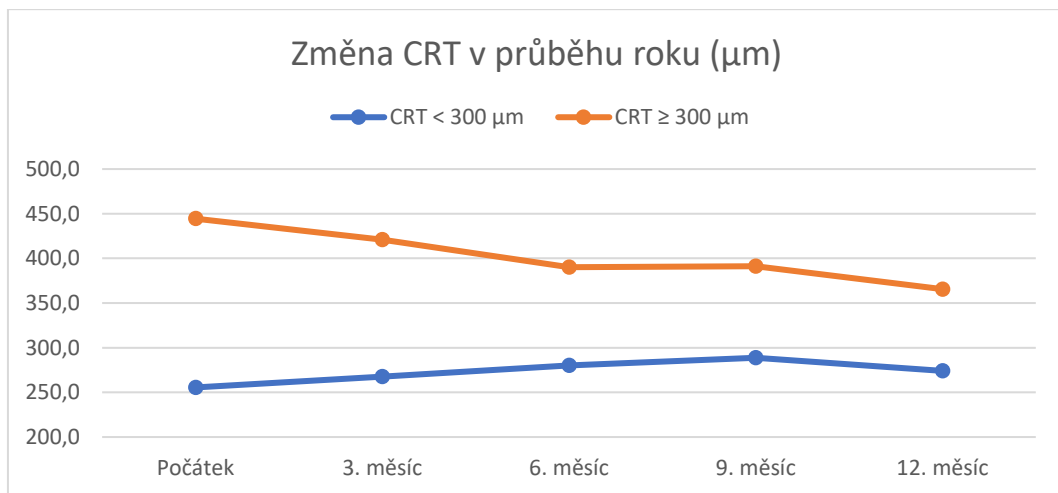
Vstupní průměrná CRT byla v podsouboru B (vstupní CRT \geq 300 μm , 109 očí) 444,4 μm . Po 3 měsících byla CRT 420,8 μm , po 6 měsících 390,2 μm , po 9 měsících 391,3 μm , a po roce 365,6 μm . Průměrný rozdíl mezi vstupní CRT a po roce byl $-78,9 \pm 154,9$ μm , $m = -56$ μm (min. -560 a max. 386 μm) (tabulka 15, graf 29 a 30).

CRT (μm) podsoubor B (N = 109)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	444,4	119,6	300	782	422
3. měsíc	420,8	132,4	70	832	422
6. měsíc	390,2	126,8	120	860	382
9. měsíc	391,3	142,0	123	840	374
12. měsíc	365,6	132,1	115	852	360

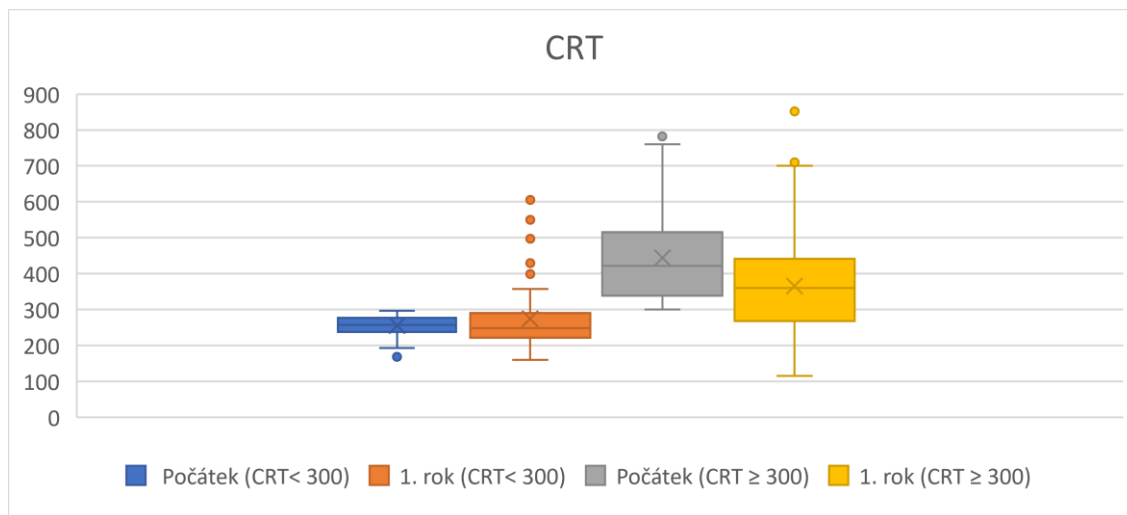
Tabulka 15. Hodnoty CRT v podsouboru B (CRT $\geq 300 \mu\text{m}$) v průběhu roku v μm

Vstupní průměrná CRT v podsouboru A (vstupní CRT $< 300 \mu\text{m}$, 58 očí) byla 255,5 μm , po roce 274,2 μm . Průměrný rozdíl mezi vstupní CRT a CRT po roce byl 18,7 μm . CRT po roce byla v souboru A zlepšena nebo stabilní u 31 očí (54 %) a zhoršena u 27 očí (46 %) (graf 31).

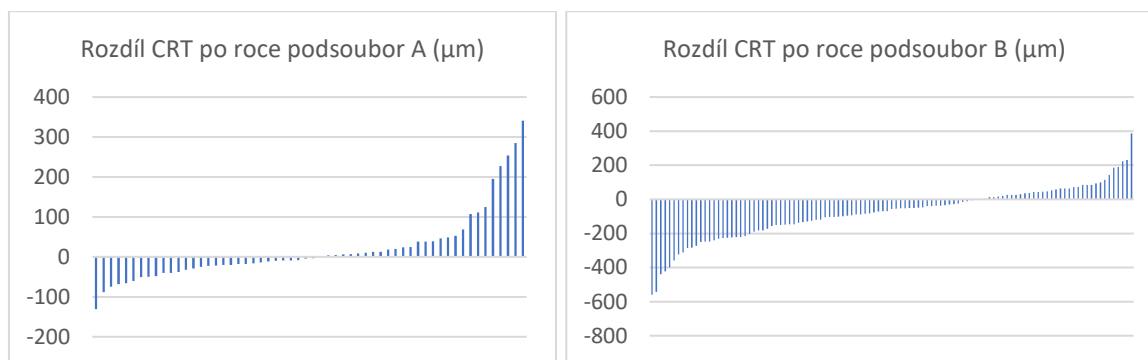
Vstupní průměrná CRT v podsouboru B (vstupní CRT $\geq 300 \mu\text{m}$, 109 očí) byla 444,4 μm , po roce 365,6 μm . Průměrný rozdíl mezi CRT vstupní a po roce byl -78,9 μm . CRT po roce byla v souboru B zlepšena nebo stabilní u 75 očí (69 %) a zhoršena u 34 očí (31 %) (graf 32).



Graf 29. Průměrné hodnoty CRT v průběhu roku v μm pro podsoubory A (CRT $< 300 \mu\text{m}$) a B (CRT $\geq 300 \mu\text{m}$)



Graf 30. Krabicový graf hodnot CRT na počátku a po roce v μm pro podsoubory A (CRT <300 μm) a B (CRT \geq 300 μm).



Graf 31. a 32. Rozdíl CRT po roce oproti vstupní CRT u jednotlivých očí v μm v podsouboru A (CRT <300 μm) (graf 31) a podsouboru B (CRT \geq 300 μm) (graf 32)

Vstupní průměrný TMV v podsouboru A (vstupní CRT <300 μm , 58 očí) byl 9,094 mm^3 . Po 3 měsících byl TMV 9,142 mm^3 , po 6 měsících 9,115 mm^3 , po 9 měsících 9,093 mm^3 a po roce 9,046 mm^3 . Průměrný rozdíl mezi vstupní TMV a po roce byl $-0,048 \pm 0,643 \text{ mm}^3$, $m = -0,115 \text{ mm}^3$ (min. -1,2 a max. 3,23 mm^3) (tabulka 16, graf 29 a 30).

TMV (mm ³) podsoubor A (N = 58)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	9,094	0,747	6,76	12,34	9,09
3. měsíc	9,142	0,873	6,87	13,21	9,03
6. měsíc	9,115	0,875	6,85	12,25	9,065
9. měsíc	9,093	0,883	6,85	12,45	9,015
12. měsíc	9,046	0,947	6,64	13,3	8,995

Tabulka 16. Hodnoty TMV v podsouboru A (CRT <300 μm) v průběhu roku v mm³

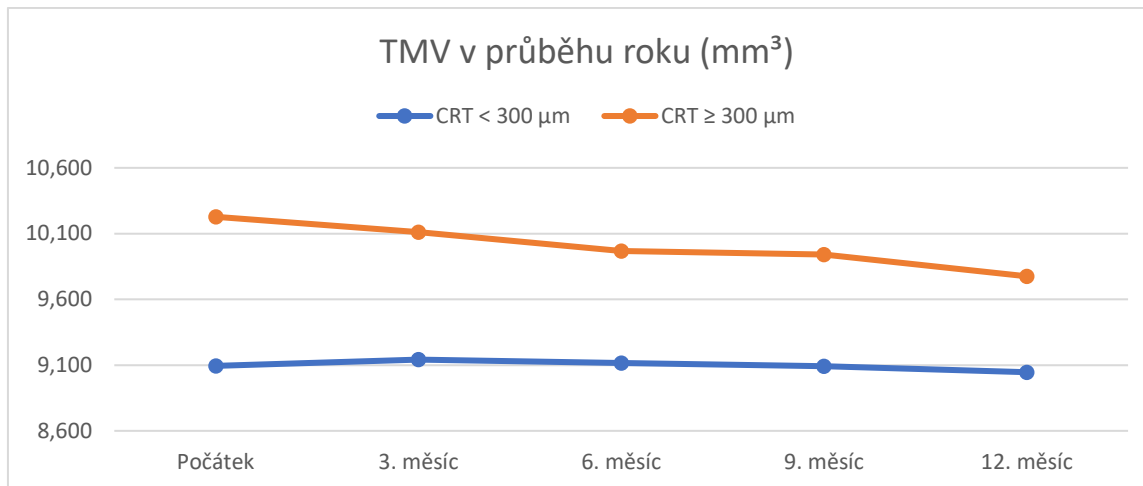
Vstupní průměrný TMV v podsouboru B (vstupní CRT ≥300 μm, 109 očí) byl 10,228 mm³. Po 3 měsících byl TMV 10,110 mm³, po 6 měsících 9,967 mm³, po 9 měsících 9,941 mm³ a po roce 9,776 mm³. Průměrný rozdíl mezi vstupní TMV a po roce byl $-0,452 \pm 0,999$ mm³, $m = -0,29$ mm³ (min. -4,63 a max. 2,77 mm³) (tabulka 17, graf 29 a 30).

TMV (mm ³) podsoubor B (N = 109)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	10,228	1,824	7,00	19,16	9,88
3. měsíc	10,110	1,804	7,03	19,09	9,66
6. měsíc	9,967	1,771	7,06	18,69	9,56
9. měsíc	9,941	1,850	7,27	19,34	9,58
12. měsíc	9,776	1,632	7,11	17,32	9,28

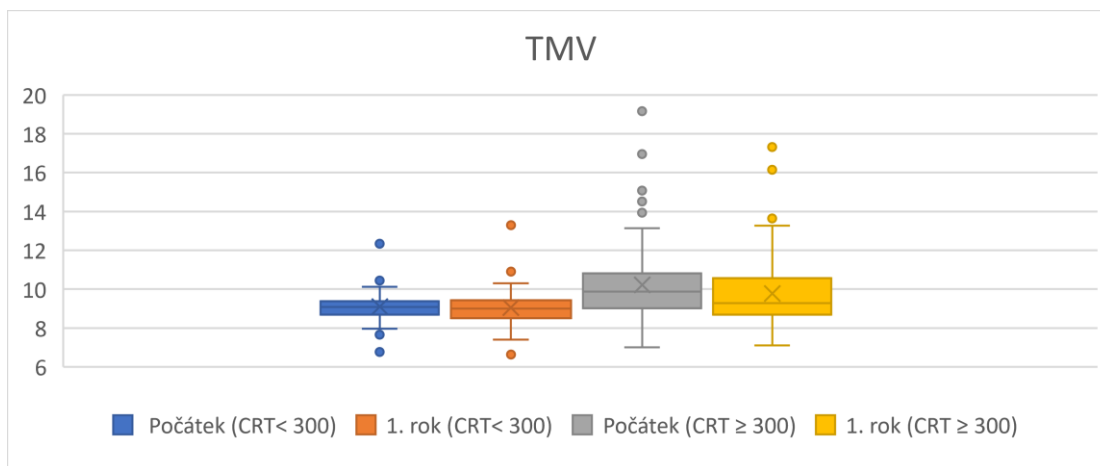
Tabulka 17. Hodnoty TMV v podsouboru B (CRT ≥300 μm) v průběhu roku v mm³

Vstupní průměrný TMV v podsouboru A (vstupní CRT <300 μm, 58 očí) byl 9,094 mm³, po roce 9,046 mm³. Průměrný rozdíl mezi vstupní TMV a po roce byl $-0,048$ mm³. TMV po roce byl v souboru A zlepšen nebo stabilní u 36 očí (62 %) a zhoršen u 22 očí (38 %) (graf 35).

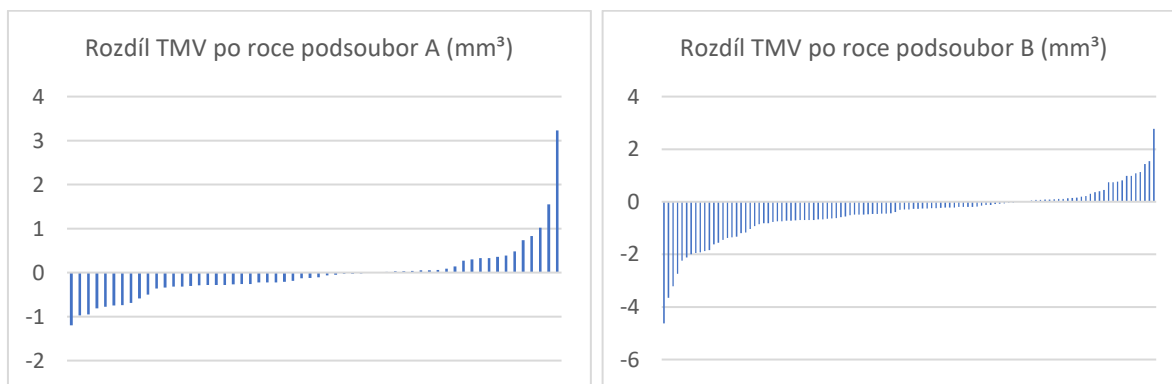
Vstupní průměrný TMV v podsouboru B (vstupní CRT ≥300 μm, 109 očí) byl 10,231 mm³, po roce 9,981 mm³. Průměrné snížení TMV po roce bylo o $-0,452$ mm³. TMV po roce byl v souboru B zlepšen nebo stabilní u 80 očí (73 %) a zhoršen u 29 očí (27 %) (graf 35).



Graf 33. Průměrné hodnoty TMV v průběhu roku v mm³ pro podsoubory A (CRT <300 μm) a B (CRT ≥300 μm)



Graf 34. Krabicový graf hodnot TMV na počátku a po roce v mm³ pro podsoubory A (CRT <300 μm) a B (CRT ≥300 μm)



Graf 35. a 36. Rozdíl TMV po roce oproti vstupní TMV u jednotlivých očí v mm³ v podsouboru A (CRT <300 μm) (graf 35) a podsouboru B (graf 36)

NKZO byla na počátku sledování v podsouboru A (vstupní CRT <300 μm , 58 očí) 73,0 písmen. NKZO po 3 měsících byla 72,6 písmen ETDRS, po 6 měsících 72,7 písmen ETDRS, po 9 měsících 71,8 písmen ETDRS a po roce 72,7 písmen ETDRS. Po roce zůstala průměrná NKZO stabilní, rozdíl byl $-0,3 \pm 7,5$ písmen ETDRS, $m = 0$ (min. -20 a max. 28 písmen) (tabulka 18, graf 37 a 38).

NKZO (písmena ETDRS) podsoubor A (N = 58)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	73,0	8,2	55	85	75
3. měsíc	72,6	8,9	53	85	75
6. měsíc	72,7	8,7	53	85	75
9. měsíc	71,8	8,6	50	85	71,5
12. měsíc	72,7	8,4	50	85	74

Tabulka 18. Hodnoty NKZO v podsouboru A (CRT <300 μm) v průběhu roku v písmenech ETDRS

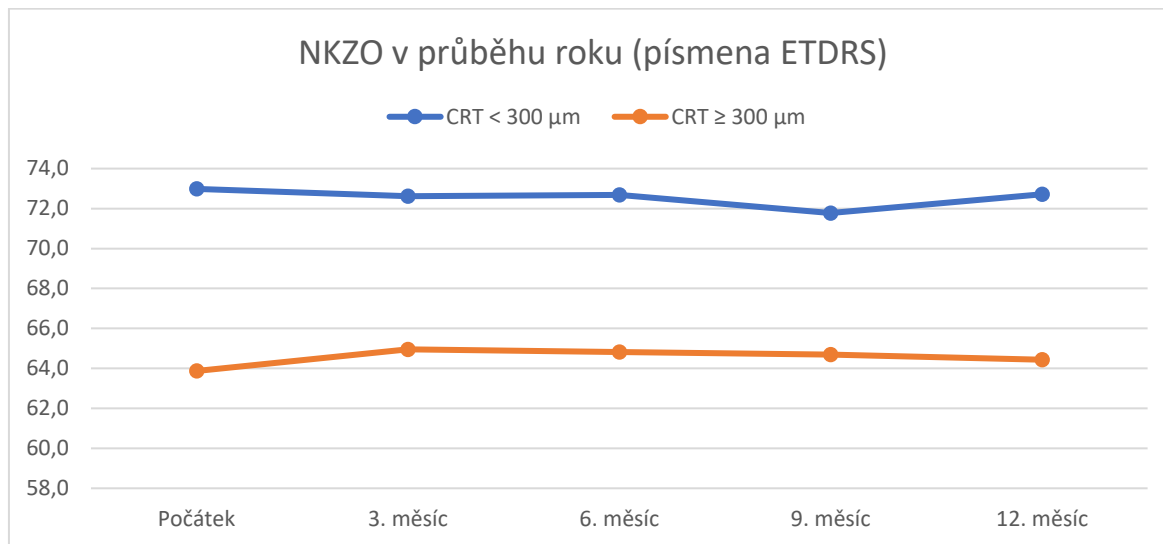
NKZO v podsouboru B (vstupní CRT $\geq 300 \mu\text{m}$, 109 očí) byla na počátku sledování 63,9 písmen ETDRS. NKZO po 3 měsících byla 65,0 písmen ETDRS, po 6 měsících 64,8 písmen ETDRS, po 9 měsících 64,7 písmen ETDRS a po roce 64,4 písmen ETDRS. Po roce zůstala průměrná NKZO stabilní, rozdíl byl $0,6 \pm 8,4$ písmen ETDRS, $m = 1$ (min. -25 a max. 20 písmen) (tabulka 19, graf 37 a 38).

NKZO (písmena ETDRS) podsoubor B (n = 109)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	63,9	12,4	20	85	65
3. měsíc	65,0	13,0	20	85	65
6. měsíc	64,8	13,0	20	85	65
9. měsíc	64,7	12,8	20	85	65
12. měsíc	64,4	13,9	20	85	65

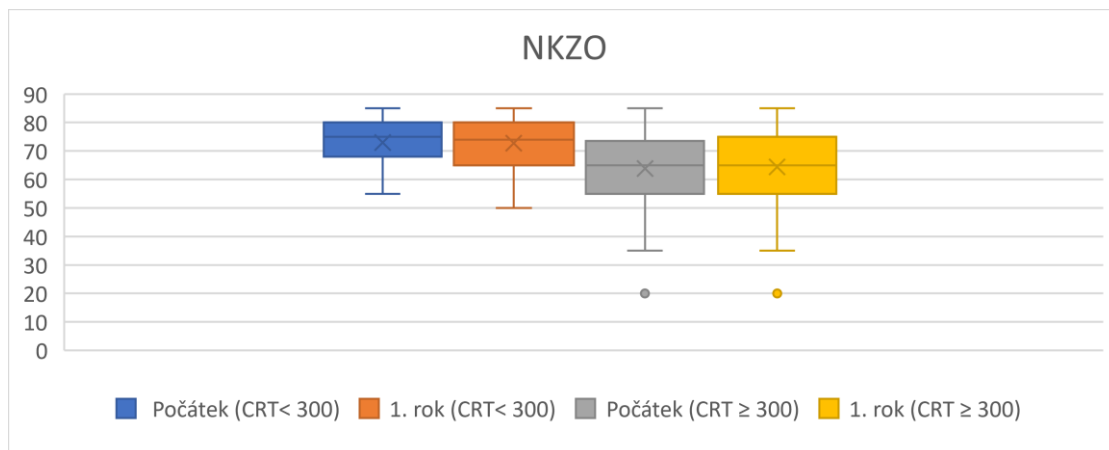
Tabulka 19. Hodnoty NKZO v podsouboru B (CRT $\geq 300 \mu\text{m}$) v průběhu roku v písmenech ETDRS

NKZO v podsouboru A (vstupní CRT <300 μm , 58 očí) byla na počátku sledování 73,0 písmen ETDRS, po roce 72,7 písmen ETDRS. Po roce zůstala průměrná NKZO stabilní, rozdíl byl -0,3 písmen ETDRS. Po roce se NKZO v podsouboru A zlepšila o více než 5 písmen u 7 očí (12 %), NKZO byla stabilní (snížení nebo zvýšení o 5 písmen) u 44 očí (76 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 7 očí (12 %) (graf 39).

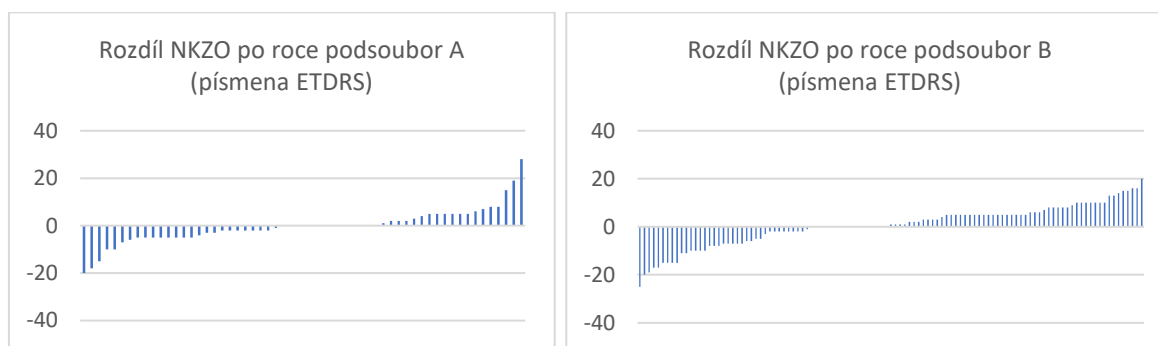
NKZO v podsouboru B (vstupní CRT ≥ 300 μm , 109 očí) byla na počátku sledování 63,9 písmen ETDRS, po roce 64,5 písmen ETDRS. Po roce zůstala průměrná NKZO stabilní, rozdíl byl 0,6 písmen ETDRS. Po roce se NKZO v podsouboru B zlepšila o více než 5 písmen u 25 očí (23 %), NKZO byla stabilní (snížení nebo zvýšení o 5 písmen) u 59 očí (54 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 25 očí (23 %) (graf 40).



Graf 37. Průměrné hodnoty NKZO v průběhu roku v písmenech ETDRS pro podsoubory A (CRT <300 μm) a B (CRT ≥ 300 μm)



Graf 38. Krabicový graf hodnot NKZO na počátku a po roce písmenech ETDRS pro podsoubory A (CRT <300 μm) a B (CRT ≥300 μm)



Graf 39. a 40. Rozdíl NKZO po roce oproti vstupní NKZO u jednotlivých očí v písmenech ETDRS v podsouboru A (CRT <300 μm) (graf 39) a podsouboru B (CRT ≥300 μm) (graf 40)

Frekvence opakování terapie MPFK byla celkem za rok průměrně v souboru A $3,5 \pm 0,6$ laserových ošetření makuly; $m = 4$ (min. 1, max. 4) a v souboru B $3,5 \pm 0,7$ laserových ošetření makuly; $m = 4$ (min. 1, max. 4).

Statisticky bylo provedeno párové porovnání hodnot CRT, TMV a NKZO na počátku a po 12 měsících zvlášť pro oba podsoubory. Byl použit neparametrický Wilcoxonův znaménkový test. Testována byla hypotéza shody vůči alternativě neshody (oboustranná alternativa). Pro CRT nebyl rozdíl statisticky významný v podsouboru A, v podsouboru B byl významný na hladině $p < 0,001$. Pro TMV nebyl rozdíl statisticky významný v podsouboru A, v podsouboru B byl významný na hladině $p < 0,05$. Pro NKZO nebyl rozdíl statisticky významný v obou podsouborech.

Dále byla testována hypotéza, že rozdíl CRT a TMV na počátku a po 12 měsících je větší (snížení) než nula. Pro CRT (CRT poč. – CRT 12 měsíců) nebylo snížení statisticky významné v podsouboru A, v podsouboru B bylo významné na hladině $p < 0,001$. Pro TMV (TMV poč. – TMV 12 měsíců) bylo snížení statisticky významné v obou podsouborech, v podsouboru A bylo $p < 0,05$ a v podsouboru B $p < 0,001$. Pro NKZO byla testována hypotéza, že rozdíl na počátku a po 12 měsících (NKZO poč. – NKZO 12 měsíců) je menší (zvýšení) než nula, zvýšení nebylo v obou podsouborech statisticky významné (tabulka 20).

Rozdíl po roce průměr (medián)	Podsoubor A (CRT <300 μm)		Podsoubor B (CRT $\geq 300 \mu\text{m}$)	
	N = 58 očí	Statistická významnost	N = 109 očí	Statistická významnost
CRT (μm)	+18,7 (-3,5)	NE ($p = 0,438$)	-78,9 (-56)	ANO ($p < 0,001$)
TMV (mm^3)	-0,48 (-0,115)	ANO ($p < 0,05$)	-0,452 (-0,29)	ANO ($p < 0,001$)
NKZO (písmena ETDRS)	-0,3 (0,0)	NE ($p = 0,767$)	0,6 (1,0)	NE ($p = 0,108$)

Tabulka 20. Porovnání výsledků CRT, TMV a NKZO, udávána je změna po roce (průměr a v závorce medián) v podsouborech rozdělených podle vstupní CRT: podsoubor A (CRT <300 μm), podsoubor B (CRT $\geq 300 \mu\text{m}$)

Bylo doplněno nepárové srovnání rozdílů mezi skupinami. Testovala se hypotéza shody rozdílů mezi skupinami vůči alternativě neshody. Byl použit neparametrický Mann-Whitney test. Pro CRT a TMV byl rozdíl mezi podsoubory A a B statisticky významný CRT $p < 0,001$, TMV $p < 0,05$. Pro NKZO nebyl rozdíl mezi podsoubory A a B statisticky významný.

Analýza souboru rozděleného podle vstupní CRT 400 μm

Celý soubor 167 očí 111 pacientů byl rozdělen na dva podsoubory. Do podsouboru A, kde byla vstupní CRT menší než 400 μm (CRT <400 μm), bylo zařazeno 108 očí. Do podsouboru B se vstupní CRT větší nebo rovno 400 μm (CRT \geq 400 μm) bylo zařazeno 59 očí.

Vstupní průměrná CRT byla v podsouboru A (vstupní CRT <400 μm , 108 očí) 295,6 μm . Po 3 měsících byla CRT 302,9 μm , po 6 měsících 311,3 μm , po 9 měsících 316,2 μm a po roce 306,1 μm . Průměrný rozdíl mezi vstupní CRT a po roce byl $11,5 \pm 97,8 \mu\text{m}$, $m = -8,5 \mu\text{m}$ (min. -151 a max. 386 μm) (tabulka 21, graf 41 a 42).

CRT (μm) podsoubor A (N = 108)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	295,6	51,5	168	393	292,5
3. měsíc	302,9	82,3	186	536	279
6. měsíc	311,1	92,2	175	629	278,5
9. měsíc	316,2	103,9	160	708	281
12. měsíc	306,1	103,3	160	710	270,5

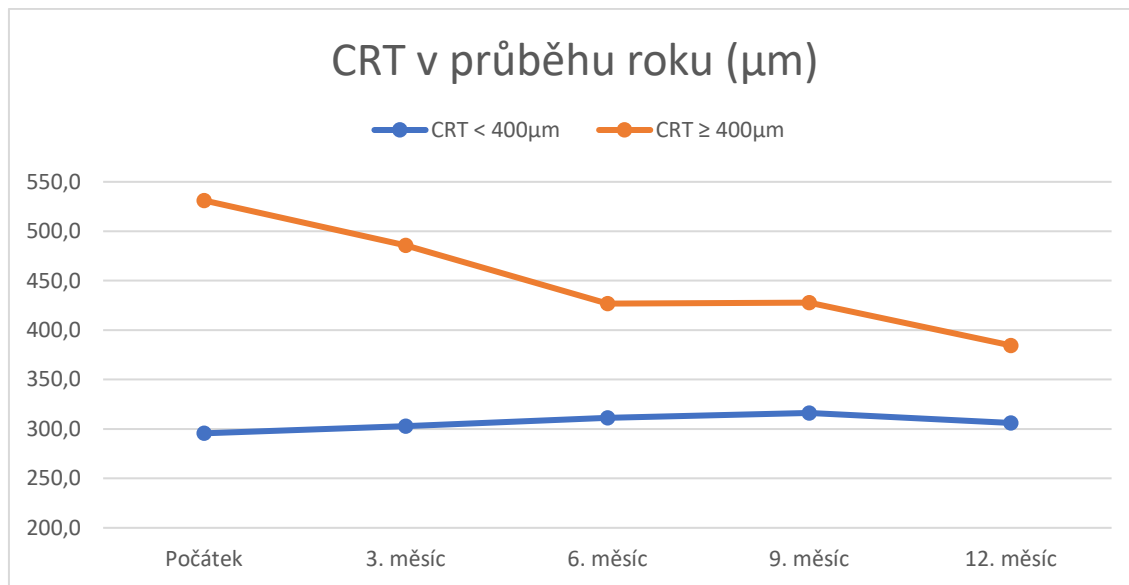
Tabulka 21. Hodnoty CRT v podsouboru A (CRT <400 μm) v průběhu roku v μm

Vstupní průměrná CRT byla v podsouboru B (vstupní CRT \geq 400 μm , 59 očí) 531,2 μm . Po 3 měsících byla CRT 485,9 μm , po 6 měsících 426,9 μm , po 9 měsících 427,9 μm a po roce 384,6 μm . Průměrný rozdíl mezi vstupní CRT a CRT po roce byl $-146,6 \pm 157,0 \mu\text{m}$, $m = -146 \mu\text{m}$ (min. -560 a max. 185 μm) (tabulka 22, graf 41 a 42).

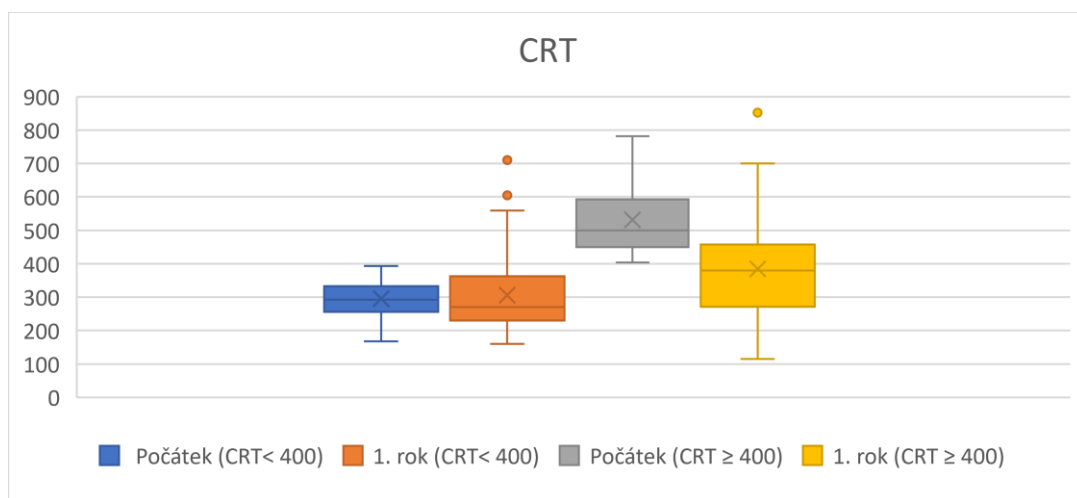
CRT (μm) podsoubor B (N = 59)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	531,2	96,5	404	782	500
3. měsíc	485,9	129,9	70	832	478
6. měsíc	426,9	140,8	120	860	440
9. měsíc	427,9	160,5	123	840	432
12. měsíc	384,6	148,4	115	852	380

Tabulka 22. Hodnoty CRT v podsouboru B (CRT \geq 400 μm) v průběhu roku v μm

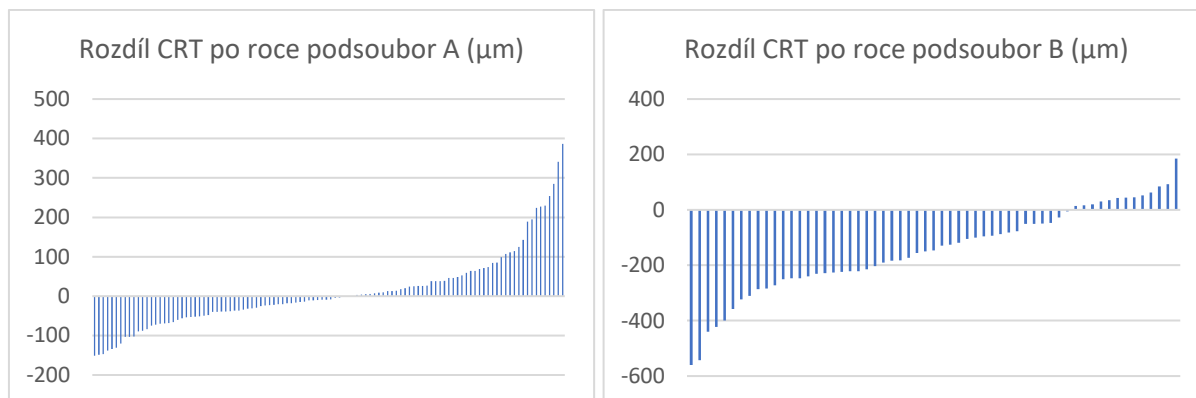
Vstupní průměrná CRT v podsouboru A (vstupní CRT <400 μm , 108 očí) byla 295,6 μm , po roce 306,1 μm . Průměrný rozdíl mezi vstupní CRT a CRT po roce byl 11,5 μm . Zlepšení bylo u 58 očí (54 %), beze změny 2 oči (2 %) a zhoršení u 48 očí (44 %) (graf 43). Vstupní průměrná CRT v podsouboru B (vstupní CRT \geq 400 μm , 59 očí) byla 531,2 μm , po roce 384,6 μm . Průměrný rozdíl mezi CRT vstupní a po roce byl -146,6 μm . Zlepšení bylo u 46 očí (78 %), a zhoršení u 13 očí (22 %) (graf 44).



Graf 41. Průměrné hodnoty CRT v průběhu roku v μm pro podsoubory A (CRT <400 μm) a B (CRT \geq 400 μm)



Graf 42. Krabicový graf hodnot CRT na počátku a po roce v μm pro podsoubory A (CRT <400 μm) a B (CRT \geq 400 μm)



Graf 43. a 44. Rozdíl CRT po roce oproti vstupní CRT u jednotlivých očí v μm v podsouboru A (CRT $<400 \mu\text{m}$) (graf 43) a podsouboru B (CRT $\geq 400 \mu\text{m}$) (graf 44)

Vstupní průměrný TMV byl v podsouboru A (vstupní CRT $<400 \mu\text{m}$, 108 očí) $9,257 \text{ mm}^3$, $m = 9,13 \text{ mm}^3$. Po 3 měsících byl TMV $9,270 \text{ mm}^3$, po 6 měsících $9,238 \text{ mm}^3$, po 9 měsících $9,238 \text{ mm}^3$ a po roce $9,162 \text{ mm}^3$. Průměrný rozdíl mezi vstupní TMV a po roce byl $-0,095 \pm 0,679 \text{ mm}^3$, $m = -0,19 \text{ mm}^3$ (min. $-2,24$ a max. $3,23 \text{ mm}^3$) (tabulka 23, graf 45 a 46).

TMV (mm^3) podsoubor A (N = 108)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	9,257	0,893	6,76	12,78	9,13
3. měsíc	9,270	0,967	6,87	13,21	9,07
6. měsíc	9,238	0,978	6,85	12,67	9,08
9. měsíc	9,238	1,025	6,85	13,65	9,05
12. měsíc	9,162	1,024	6,64	13,3	8,985

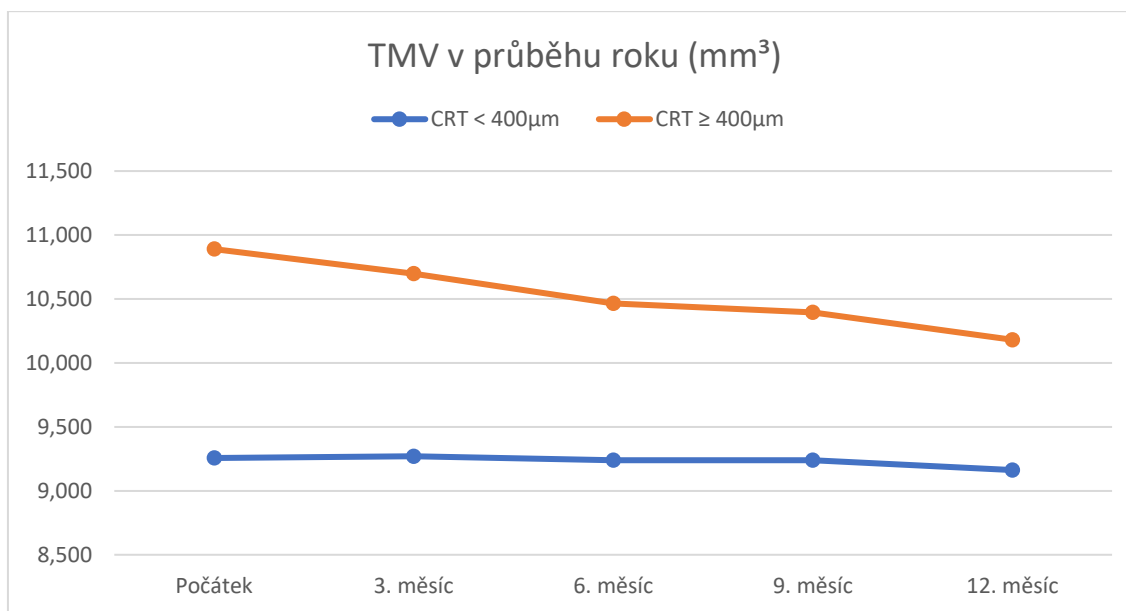
Tabulka 23. Hodnoty TMV v podsouboru A (CRT $<400 \mu\text{m}$) v průběhu roku v mm^3

Vstupní průměrný TMV byl v podsouboru B (vstupní CRT $\geq 400 \mu\text{m}$, 59 očí) $10,890 \text{ mm}^3$. Po 3 měsících byl TMV $10,697 \text{ mm}^3$, po 6 měsících $10,465 \text{ mm}^3$, po 9 měsících $10,394 \text{ mm}^3$ a po roce $10,181 \text{ mm}^3$. Průměrný rozdíl mezi vstupní TMV a po roce byl $-0,709 \pm 1,126 \text{ mm}^3$, $m = -0,65 \text{ mm}^3$ (min. $-4,63$ a max. $1,55 \text{ mm}^3$) (tabulka 24, graf 45 a 46).

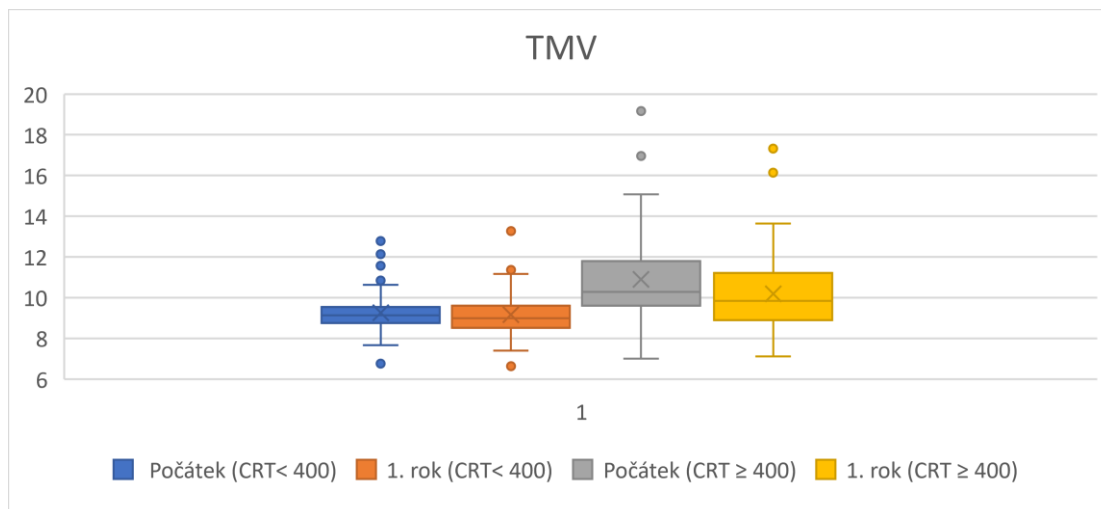
TMV (mm ³) podsoubor B (N = 59)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	10,890	2,082	7	19,16	10,28
3. měsíc	10,697	2,082	7,03	19,09	10,22
6. měsíc	10,465	2,071	7,06	18,69	9,98
9. měsíc	10,394	2,183	7,27	19,34	9,9
12. měsíc	10,181	1,885	7,11	17,32	9,84

Tabulka 24. Hodnoty TMV v podsouboru B (CRT $\geq 400 \mu\text{m}$) v průběhu roku v mm³

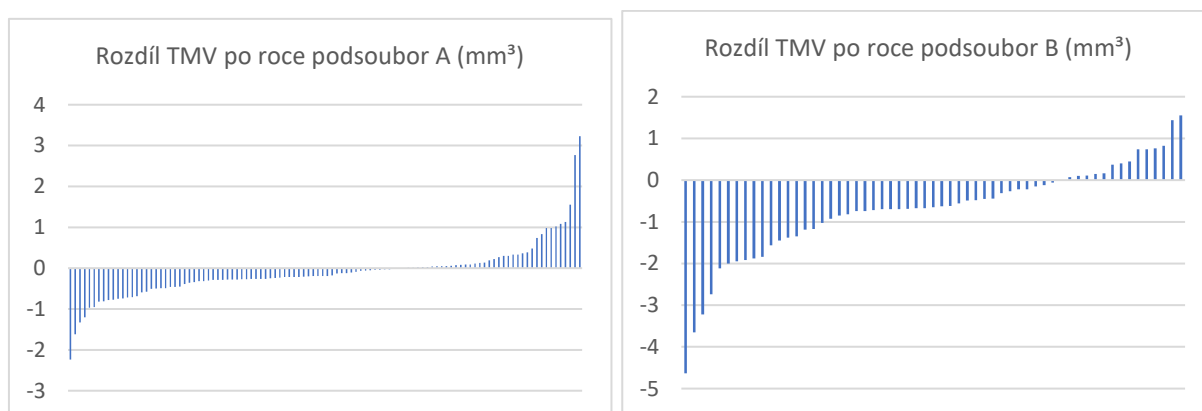
Vstupní průměrný TMV v podsouboru A (vstupní CRT $< 400 \mu\text{m}$, 108 očí) byl 9,257 mm³, po roce 9,162 mm³. Průměrný rozdíl mezi vstupní TMV a po roce byl -0,095 mm³. Zlepšení bylo u 69 očí (64 %), beze změny 2 oči (2 %) a zhoršení u 37 očí (34 %) (graf 47). Vstupní průměrný TMV v podsouboru B (vstupní CRT $\geq 400 \mu\text{m}$, 59 očí) μm byl 10,890 mm³, po roce 10,181 mm³. Průměrné snížení TMV po roce bylo o -0,709 mm³. Zlepšení bylo u 44 očí (75 %), beze změny 1 oko (1 %) a zhoršení u 14 očí (24 %) (graf 48).



Graf 45. Průměrné hodnoty TMV v průběhu roku v mm³ pro podsoubory A (CRT $< 400 \mu\text{m}$) a B (CRT $\geq 400 \mu\text{m}$)



Graf 46. Krabicový graf hodnot TMV na počátku a po roce v mm³ pro podsoubory A (CRT <400 μm) a B (CRT ≥400 μm)



Graf 47. a 48. Rozdíl TMV po roce oproti vstupní TMV u jednotlivých očí v mm³ v podsouboru A (CRT <400 μm) (graf 47) a podsouboru B (CRT ≥400 μm) (graf 48)

NKZO byla na počátku sledování v podsouboru A (vstupní CRT <400 μm, 108 očí) 71,0 písmen ETDRS. NKZO po 3 měsících byla 71,7 písmen ETDRS, po 6 měsících 71,4 písmen ETDRS, po 9 měsících 70,9 písmen ETDRS a po roce 71,6 písmen ETDRS. Po roce zůstala průměrná NKZO stabilní, rozdíl byl $0,6 \pm 7,5$ písmen ETDRS, $m = 0$ (min. -20 a max. 28 písmen) (tabulka 25, graf 49 a 50).

NKZO (písmena ETDRS) podsoubor A (N = 108)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	71,0	10,0	35	85	75
3. měsíc	71,7	10,2	32	85	75
6. měsíc	71,4	9,9	39	85	75
9. měsíc	70,9	9,9	38	85	73
12. měsíc	71,6	10,2	38	85	74

Tabulka 25. Hodnoty NKZO v podsouboru A (CRT <400 μ m) v průběhu roku v písmenech ETDRS

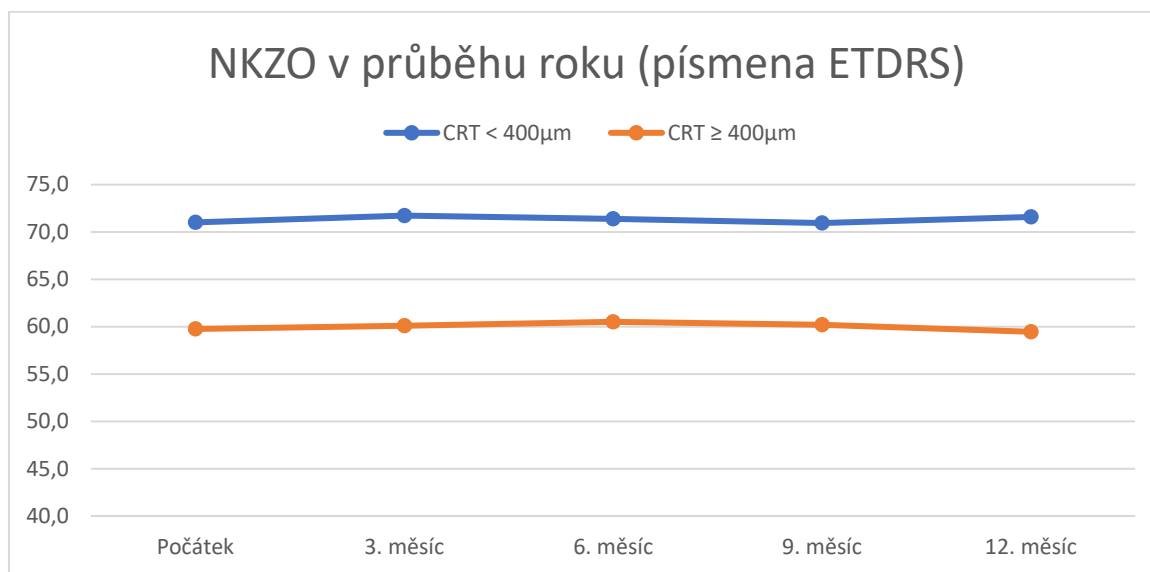
NKZO byla na počátku sledování v podsouboru B (vstupní CRT \geq 400 μ m, 59 očí) 59,8 písmen ETDRS. NKZO po 3 měsících byla 60,1 písmen ETDRS, po 6 měsících 60,5 písmen ETDRS, po 9 měsících 60,2 písmen ETDRS a po roce 59,5. Po roce zůstala průměrná NKZO stabilní rozdíl byl $-0,3 \pm 9,1$ písmen ETDRS, $m = 0$ (min. -25 a max. 20 písmen) (tabulka 26, graf 49 a 50).

NKZO (písmena ETDRS) podsoubor B (N = 59)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	59,8	11,8	20	85	63
3. měsíc	60,1	12,3	20	85	63
6. měsíc	60,5	13,1	20	85	63
9. měsíc	60,2	12,5	20	85	60
12. měsíc	59,5	13,6	20	85	60

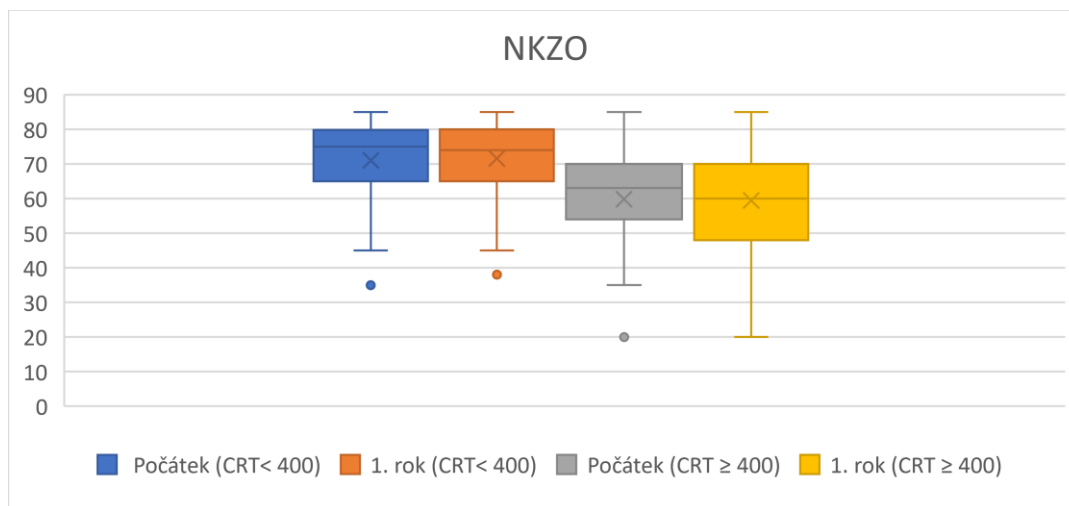
Tabulka 26. Hodnoty NKZO v podsouboru B (CRT \geq 400 μ m) v průběhu roku v písmenech ETDRS

NKZO v podsouboru A (vstupní CRT <400 μ m, 108 očí) byla na počátku sledování 71,0 písmen ETDRS, po roce 71,6 písmen ETDRS. Po roce zůstala průměrná NKZO stabilní, rozdíl byl +0,6 písmen ETDRS. Po roce se NKZO v podsouboru A zlepšila o více než 5 písmen u 16 očí (15 %), NKZO byla stabilní (snížení nebo zvýšení o 5 písmen) u 72 očí (67 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 20 očí (18 %) (graf 51).

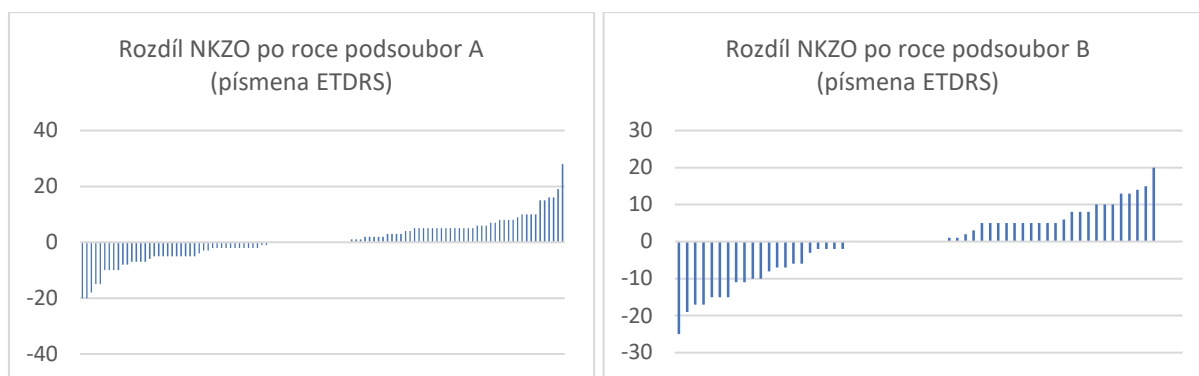
NKZO v podsouboru B (vstupní CRT $\geq 400 \mu\text{m}$, 59 očí) byla na počátku sledování 59,8 písmen ETDRS, po roce 59,5 písmen ETDRS. Po roce zůstala průměrná NKZO stabilní, rozdíl byl -0,3 písmene ETDRS. Po roce se NKZO v podsouboru B zlepšila o více než 5 písmen u 16 očí (27 %), NKZO byla stabilní (snížení nebo zvýšení o 5 písmen) u 31 očí (53 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 12 očí (20 %) (graf 52).



Graf 49. Průměrné hodnoty NKZO v průběhu roku v písmenech ETDRS pro podsoubory A (CRT $< 400 \mu\text{m}$) a B (CRT $\geq 400 \mu\text{m}$)



Graf 50. Krabicový graf hodnot NKZO na počátku a po roce v písmenech ETDRS pro podsoubory A (CRT $< 400 \mu\text{m}$) a B (CRT $\geq 400 \mu\text{m}$)



Graf 51. a 52. Rozdíl NKZO po roce oproti vstupní NKZO u jednotlivých očí v písmenech ETDRS v podsouboru A (CRT <400 μm) (graf 51) a podsouboru B (CRT ≥400 μm) (graf 52)

Frekvence opakování terapie MPFK byla celkem za rok průměrně v podsouboru A $3,5 \pm 0,7$ laserových ošetření makuly; $m = 4$ (min. 1, max. 4) a v podsouboru B $3,5 \pm 0,6$ laserových ošetření makuly; $m = 4$ (min. 2, max. 4).

Statisticky bylo provedeno párové porovnání hodnot CRT, TMV a NKZO na počátku a po 12 měsících zvláště pro oba podsoubory. Byl použit neparametrický Wilcoxonův znaménkový test. Testována byla hypotéza shody vůči alternativě neshody (oboustranná alternativa). Pro CRT nebyl rozdíl statisticky významný v podsouboru A, v podsouboru B byl významný na hladině $p < 0,001$. Pro TMV byl rozdíl statisticky významný v obou podsouborech, v podsouboru A bylo $p < 0,05$ a v podsouboru B $p < 0,001$. Pro NKZO nebyl rozdíl statisticky významný v obou podsouborech. Dále byla testována hypotéza, že rozdíl CRT a TMV na počátku a po 12 měsících je větší (snížení) než nula. Pro CRT (CRT poč. – CRT 12 měsíců) nebylo snížení v podsouboru A statisticky významné, v podsouboru B bylo významné na hladině $p < 0,001$. Pro TMV (TMV poč. – TMV 12 měsíců) bylo snížení statisticky významné v obou podsouborech, v podsouboru A $p < 0,01$ a v podsouboru B na hladině $p < 0,001$. Pro NKZO byla testována hypotéza, že rozdíl NKZO na počátku a po 12 měsících (NKZO poč. – NKZO 12 měsíců) je menší (zvýšení) než nula, zvýšení nebylo v obou podsouborech statisticky významné.

Rozdíl po roce průměr (medián)	Podsoubor A (CRT <400 μm)		Podsoubor B (CRT ≥400 μm)	
	N = 108	Statistická významnost	N = 59	Statistická významnost
CRT (μm)	+11,5 (-8,5)	NE (p = 0,394)	-146,6 (-146)	ANO (p < 0,001)
TMV (mm ³)	-0,095 (-0,19)	ANO (p < 0,01)	-0,709 (-0,65)	ANO (p < 0,001)
NKZO (písmena ETDRS)	0,6 (0,0)	NE (p = 0,196)	-0,3 (0,0)	NE (p = 0,446)

Tabulka 27. Porovnání výsledků CRT, TMV a NKZO, udávána je změna po roce (průměr a v závorce medián) v podsouborech rozdělených podle vstupní CRT: podsoubor A (CRT <400 μm), podsoubor B (CRT ≥400 μm)

Bylo doplněno nepárové srovnání rozdílů mezi skupinami. Testovala se hypotéza shody rozdílů mezi skupinami vůči alternativě neshody. Byl použit neparametrický Mann-Whitney test, rozdíl mezi podsoubory A a B pro CRT a TMV byl statisticky významný v obou případech na hladině významnosti $p < 0,001$, pro NKZO nebyl rozdíl statisticky významný.

Analýza rozdělení souboru podle kompenzace DM

Celý soubor byl rozdělen podle vstupní hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA1c).

Do podsouboru A byli zařazeni pacienti s dobrou vstupní kompenzací DM, tedy HbA1c menším nebo rovno 60 mmol/mol ($\text{HbA1c} \leq 60 \text{ mmol/mol}$). Celkem 34 pacientů (48 očí). Průměrný HbA1c byl na počátku sledování $52,8 \pm 6,7 \text{ mmol/mol}$, $m = 55$ (min. 36, max. 60 mmol/mol), po půl roce $56,1 \pm 9,4 \text{ mmol/mol}$, $m = 55,5$ (min. 31, max. 77 mmol/mol) a po roce $58,5 \pm 11,4 \text{ mmol/mol}$, $m = 56,5$ (min. 34, max. 89 mmol/mol).

Do podsouboru B byli zařazeni pacienti s horší vstupní kompenzací DM, tedy HbA1c vyšším než 60 mmol/mol ($\text{HbA1c} > 60 \text{ mmol/mol}$). Celkem 77 pacientů (119 očí). Průměrný HbA1c byl na počátku sledování $75,5 \pm 11,8 \text{ mmol/mol}$, $m = 72$ (min. 61, max. 121 mmol/mol), po půl roce $75,5 \pm 14,8 \text{ mmol/mol}$, $m = 74$ (min. 48, max. 110 mmol/mol) a po roce $77,0 \pm 16,4 \text{ mmol/mol}$, $m = 74$ (min. 35, max. 123 mmol/mol).

Podsoubor B1 byl vytvořen jako podskupina podsouboru B. Do podsouboru B1 byli zařazeni pacienti s velmi špatnou vstupní kompenzací DM, tedy HbA1c vyšším než 80 mmol/mol ($\text{HbA1c} > 80 \text{ mmol/mol}$). Celkem 23 pacientů (38 očí). Průměrný HbA1c byl na počátku sledování $90,8 \pm 9,3 \text{ mmol/mol}$, $m = 88$ (min. 81, max. 121 mmol/mol), po půl roce $87,3 \pm 14,9 \text{ mmol/mol}$, $m = 90$ (min. 53, max. 110 mmol/mol) a po roce $88,4 \pm 13,1 \text{ mmol/mol}$, $m = 87$ (min. 69, max. 123 mmol/mol).

Průměrná vstupní CRT v podsouboru A ($\text{HbA1c} \leq 60 \text{ mmol/mol}$, 48 očí) byla $380,6 \mu\text{m}$. Po 3 měsících byla CRT $363,4 \mu\text{m}$, po 6 měsících $347,5 \mu\text{m}$, po 9 měsících $330,6 \mu\text{m}$ a po roce $313,8 \mu\text{m}$. Průměrný rozdíl mezi vstupní CRT a CRT po roce byl $-66,9 \pm 177,3 \mu\text{m}$, $m = -24 \mu\text{m}$ (min. -560 a max. 254 μm) (tabulka 28, graf 53 a 54).

CRT (μm) podsoubor A (N = 48)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	380,6	141,9	200	760	328
3. měsíc	363,4	133,3	70	660	332
6. měsíc	347,5	132,0	120	710	324
9. měsíc	330,6	123,4	123	635	302
12. měsíc	313,8	124,5	115	653	271

Tabulka 28. Hodnoty CRT v podsouboru A ($HbA1c \leq 60$ mmol/mol) v průběhu roku v μm

Průměrná vstupní CRT v podsouboru B ($HbA1c > 60$ mmol/mol, 119 očí) byla 378,1 μm . Po 3 měsících byla CRT 369,2 μm , po 6 měsících 353,9 μm , po 9 měsících 365,8 μm a po roce 342,0 μm . Průměrný rozdíl mezi vstupní CRT a CRT po roce byl $-36,2 \pm 122,9$ μm , $m = -28$ μm (min. -422 a max. 386 μm) (tabulka 29, graf 53 a 54).

CRT (μm) podsoubor B (N = 119)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	378,1	129,2	168	782	340
3. měsíc	369,2	134,4	186	832	322
6. měsíc	353,9	121,7	175	860	325
9. měsíc	365,8	141,6	166	840	323
12. měsíc	342,0	126,9	168	852	315

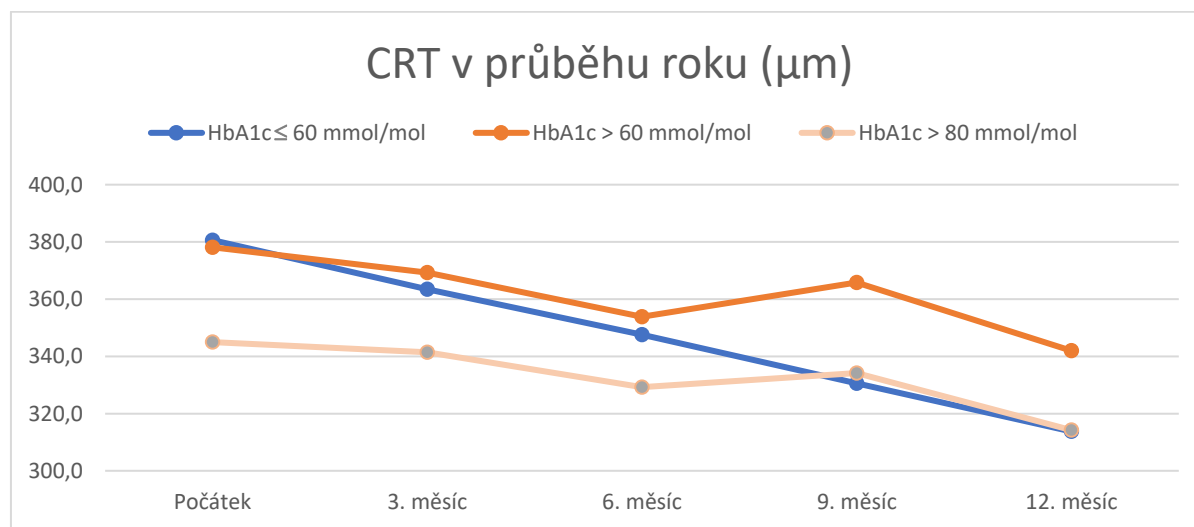
Tabulka 29. Hodnoty CRT v podsouboru B ($HbA1c > 60$ mmol/mol) v průběhu roku v μm

Průměrná vstupní CRT v podsouboru B1 ($HbA1c > 80$ mmol/mol, 38 očí) byla 345,0 μm . Po 3 měsících byla CRT 341,5 μm , po 6 měsících 329,3 μm , po 9 měsících 334,2 μm a po roce 314,2 μm . Průměrný rozdíl mezi vstupní CRT a CRT po roce byl $-30,8 \pm 96,0$ μm , $m = -38,5$ μm (min. -272 a max. 285 μm) (tabulka 30, graf 53).

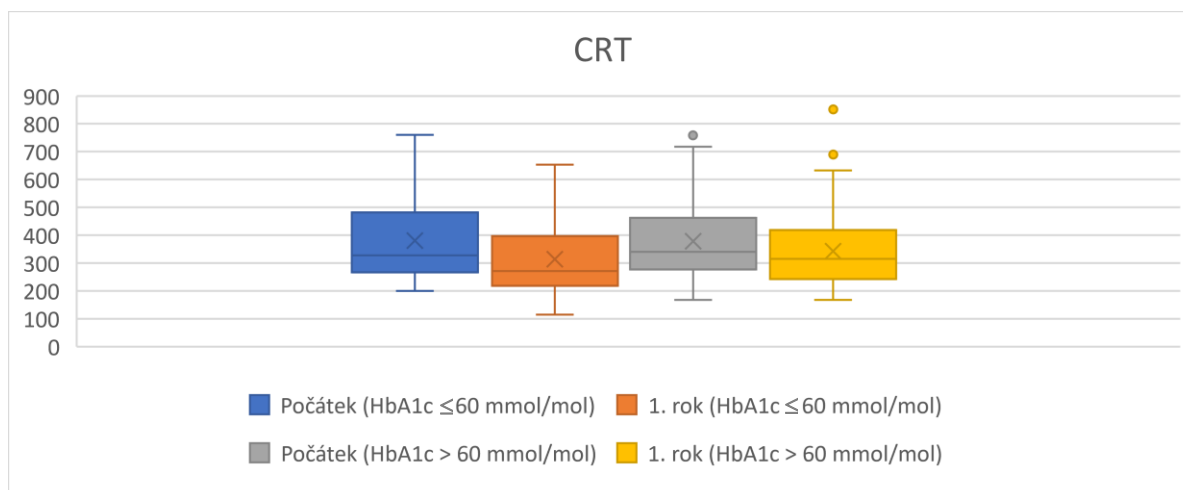
CRT (μm) podsoubor B1 (N = 38)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	345,0	105,7	168	580	329,5
3. měsíc	341,5	125,9	186	657	284,5
6. měsíc	329,3	95,0	175	517	324
9. měsíc	334,2	104,2	166	550	317
12. měsíc	314,2	94,2	168	550	310

Tabulka 30. Hodnoty CRT v podsouboru B1 ($\text{HbA1c} > 80 \text{ mmol/mol}$) v průběhu roku v μm

Průměrná vstupní CRT v podsouboru A byla $380,6 \mu\text{m}$ a po roce $313,8 \mu\text{m}$. Průměrný rozdíl CRT po roce byl $-66,9 \mu\text{m}$, zlepšení nebo stabilizace CRT bylo u 31 (65 %) očí a zhoršení u 17 očí (35 %). Průměrná vstupní CRT v podsouboru B byla $378,1 \mu\text{m}$ a po roce $342,0 \mu\text{m}$. Průměrný rozdíl CRT po roce byl $-36,2 \mu\text{m}$, zlepšení nebo stabilizace CRT bylo u 75 (63 %) očí a zhoršení u 44 očí (37 %). Průměrná vstupní CRT v podsouboru B1 byla $345,0 \mu\text{m}$ a po roce $314,2 \mu\text{m}$. Průměrný rozdíl CRT po roce byl $-30,8 \mu\text{m}$, zlepšení nebo stabilizace CRT bylo u 25 (66 %) očí a zhoršení u 13 očí (34 %).



Graf 53. Průměrné hodnoty CRT v průběhu roku v μm pro podsoubory A ($\text{HbA1c} \leq 60 \text{ mmol/mol}$), B ($\text{HbA1c} > 60 \text{ mmol/mol}$) a B1 ($\text{HbA1c} > 80 \text{ mmol/mol}$)



Graf 54. Krabicový graf hodnot CRT na počátku a po roce v μm pro podsoubory A ($\text{HbA1c} \leq 60 \text{ mmol/mol}$) a B ($\text{HbA1c} > 60 \text{ mmol/mol}$)

Vstupní průměrný TMV v podsouboru A ($\text{HbA1c} \leq 60 \text{ mmol/mol}$, 48 očí) byl $9,596 \text{ mm}^3$. Po 3 měsících byl TMV $9,498 \text{ mm}^3$, po 6 měsících $9,427 \text{ mm}^3$, po 9 měsících $9,425$ a po roce $9,299 \text{ mm}^3$. Průměrný rozdíl mezi vstupní TMV a po roce byl $-0,297 \pm 1,116 \text{ mm}^3$, $m = -0,225 \text{ mm}^3$ (min. $-4,63$ a max. $2,77 \text{ mm}^3$) (tabulka 31, graf 55 a 56).

TMV (mm^3) podsoubor A (N = 48)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	9,596	1,527	6,76	15,07	9,415
3. měsíc	9,498	1,297	6,87	13,67	9,34
6. měsíc	9,427	1,470	6,85	15,24	9,17
9. měsíc	9,425	1,533	6,85	15,00	9,05
12. měsíc	9,299	1,421	6,64	13,64	9,015

Tabulka 31. Hodnoty TMV v podsouboru A ($\text{HbA1c} \leq 60 \text{ mmol/mol}$) v průběhu roku v mm^3

Vstupní průměrný TMV v podsouboru B ($\text{HbA1c} > 60 \text{ mmol/mol}$, 119 očí) byl $9,930 \text{ mm}^3$. Po 3 měsících byl TMV $9,886 \text{ mm}^3$, po 6 měsících $9,770 \text{ mm}^3$, po 9 měsících $9,736 \text{ mm}^3$ a po roce $9,612 \text{ mm}^3$. Průměrný rozdíl mezi vstupní TMV a po roce byl $-0,318 \pm 0,815 \text{ mm}^3$, $m = -0,24 \text{ mm}^3$ (min. $-3,22$ a max. $3,23 \text{ mm}^3$) (tabulka 32, graf 55 a 56).

TMV (mm ³) podsoubor B (N = 119)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	9,930	1,660	7,97	19,16	9,4
3. měsíc	9,886	1,711	7,94	19,09	9,35
6. měsíc	9,770	1,604	7,92	18,69	9,32
9. měsíc	9,736	1,664	7,85	19,34	9,23
12. měsíc	9,612	1,484	7,76	17,32	9,17

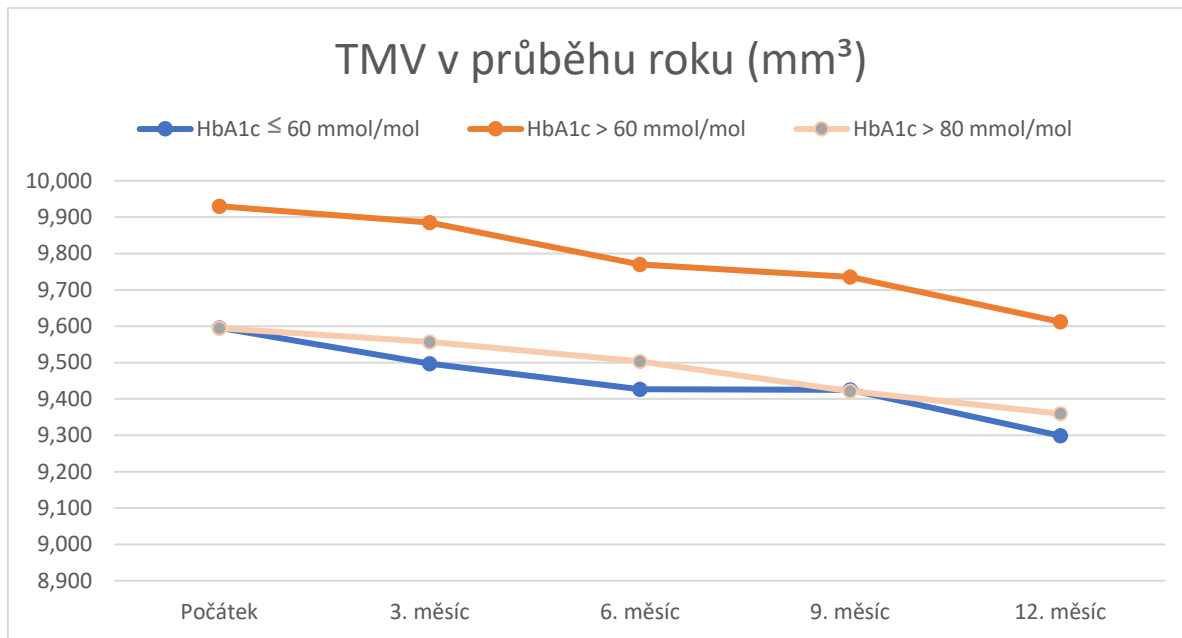
Tabulka 32. Hodnoty TMV v podsouboru B (HbA1c > 60 mmol/mol) v průběhu roku v mm³

Vstupní průměrný TMV v podsouboru B1 (HbA1c > 80 mmol/mol, 38 očí) byl 9,595 mm³. Po 3 měsících byl TMV 9,557 mm³, po 6 měsících 9,503 mm³, po 9 měsících 9,422 mm³ a po roce 9,359 mm³. Průměrný rozdíl mezi vstupní TMV a po roce byl $-0,235 \pm 0,531$ mm³, $m = -0,24$ mm³ (min. – 1,62 a max. 1,44 mm³) (tabulka 33, graf 55).

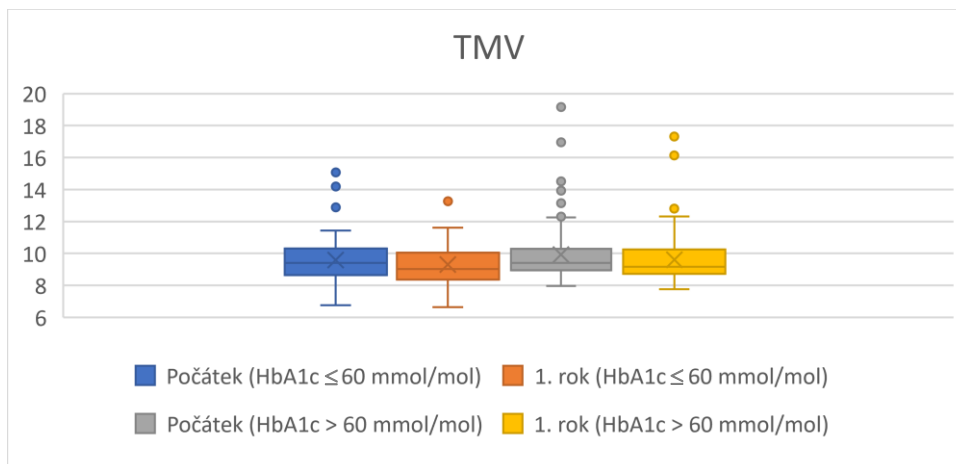
TMV (mm ³) podsoubor B1 (N = 38)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	9,595	1,003	8,15	12,78	9,25
3. měsíc	9,557	0,993	7,94	12,36	9,295
6. měsíc	9,503	0,950	7,92	12,17	9,355
9. měsíc	9,422	0,912	7,85	11,50	9,19
12. měsíc	9,359	0,974	7,76	11,49	9,245

Tabulka 33. Hodnoty TMV v podsouboru B1 (HbA1c > 80 mmol/mol) v průběhu roku v mm³

Vstupní průměrný TMV v podsouboru A byl 9,596 mm³ a po roce 9,299 mm³. Průměrný rozdíl TMV po roce byl $-0,297$ mm³, zlepšení nebo stabilizace TMV bylo u 30 očí (62 %) a zhoršení u 18 očí (38 %). Vstupní průměrný TMV v podsouboru B byl 9,930 mm³ a po roce 9,612 mm³. Průměrný rozdíl TMV po roce byl $-0,318$ mm³, zlepšení nebo stabilizace TMV bylo u 103 očí (87 %) a zhoršení u 16 očí (13 %). Vstupní průměrný TMV v podsouboru B1 byl 9,595 mm³ a po roce 9,359 mm³. Průměrný rozdíl TMV po roce byl $-0,235$ mm³, zlepšení nebo stabilizace TMV bylo u 33 (87 %) očí a zhoršení u 5 očí (13 %).



Graf 55. Průměrné hodnoty TMV v průběhu roku v mm³ pro podsoubory A (HbA1c ≤ 60 mmol/mol), B (HbA1c > 60 mmol/mol) a B1 (HbA1c > 80 mmol/mol)



Graf 56. Krabicový graf hodnot TMV na počátku a po roce v mm³ pro podsoubory A (HbA1c ≤ 60 mmol/mol) a B (HbA1c > 60 mmol/mol)

Průměrná NKZO byla v podsouboru A (HbA1c ≤ 60 mmol/mol, 48 očí) na počátku sledování 69,3 písmen ETDRS. NKZO po 3 měsících byla 69,2 písmen ETDRS, po 6 měsících 68,5 písmen ETDRS, po 9 měsících 68,2 písmen ETDRS a po roce 68,4 písmen ETDRS. Po roce byla průměrná

NKZO stabilní, rozdíl byl o $-0,8 \pm 8,1$ písmen ETDRS, $m = 0$ (min. - 20 a max. 19 písmen) (tabulka 34, graf 57 a 58).

NKZO (písmena ETDRS) podsoubor A (N = 48)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	69,3	12,3	35	85	70
3. měsíc	69,2	11,7	38	85	70
6. měsíc	68,5	11,6	43	85	70
9. měsíc	68,2	11,2	45	85	70
12. měsíc	68,4	12,3	39	85	70

Tabulka 34. Hodnoty NKZO v podsouboru A ($HbA1c \leq 60$ mmol/mol) v průběhu roku v písmenech ETDRS

Průměrná NKZO byla v podsouboru B ($HbA1c > 60$ mmol/mol, 119 očí) na počátku sledování 66,1 písmen ETDRS. NKZO po 3 měsících byla 67,0 písmen ETDRS, po 6 měsících 67,2 písmen ETDRS, po 9 měsících 66,7 písmen ETDRS a po roce 66,8 písmen ETDRS. Po roce byla průměrná NKZO stabilní, rozdíl byl o $+0,7 \pm 8,1$ písmen ETDRS, $m = 0$ (min. - 25 a max. 28 písmen) (tabulka 35, graf 57 a 58).

NKZO (písmena ETDRS) podsoubor B (N = 119)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	66,1	11,7	20	85	67
3. měsíc	67,0	12,4	20	85	69
6. měsíc	67,2	12,6	20	85	70
9. měsíc	66,7	12,3	20	85	70
12. měsíc	66,8	13,1	20	85	70

Tabulka 35. Hodnoty NKZO v podsouboru B ($HbA1c > 60$ mmol/mol) v průběhu roku v písmenech ETDRS

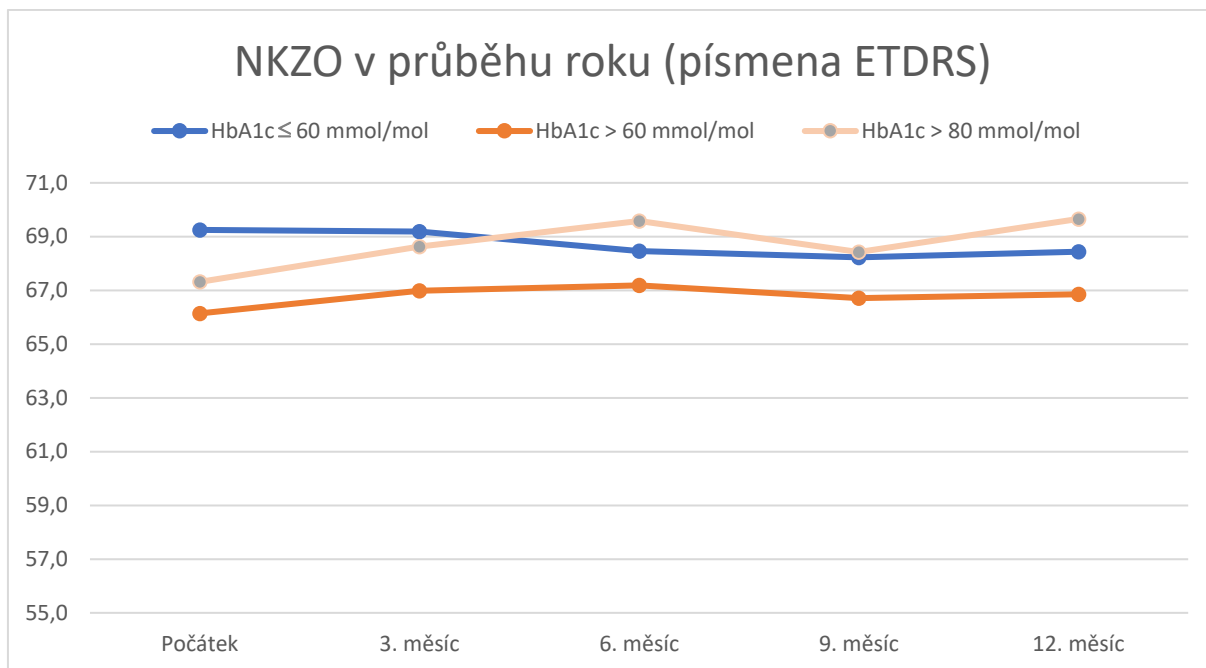
NKZO byla v podsouboru B1 ($HbA1c > 80$ mmol/mol, 38 očí) na počátku sledování 67,3 písmen ETDRS. NKZO po 3 měsících byla 68,6 písmen ETDRS, po 6 měsících 69,6 písmen ETDRS,

po 9 měsících 68,4 písmen ETDRS a po roce 69,7 písmen ETDRS. Po roce byla průměrná NKZO mírně zlepšena, rozdíl byl o $+2,3 \pm 7,3$ písmen ETDRS, $m = 0$ (min. – 17 a max. 28 písmen) (tabulka 36 a graf 57).

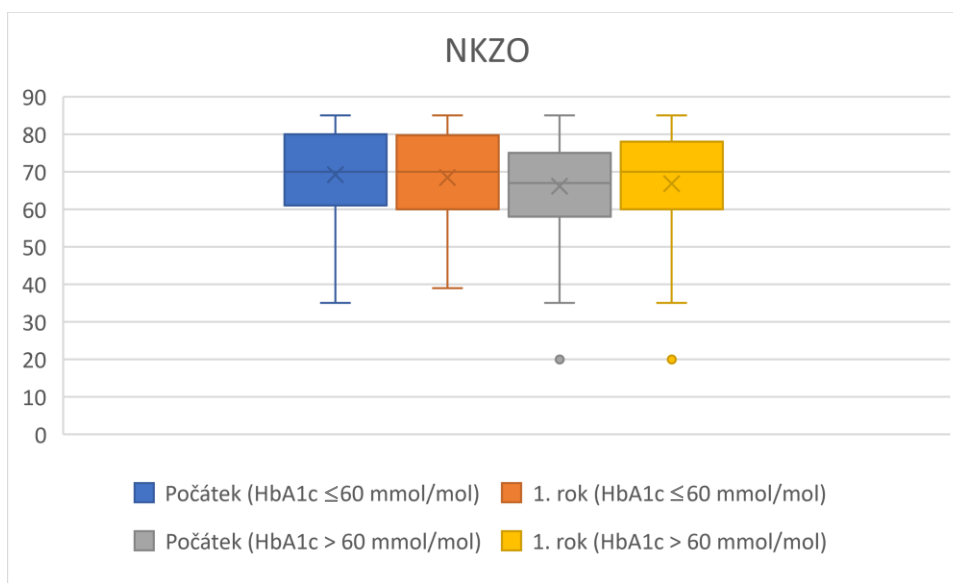
NKZO (písmena ETDRS) podsoubor B1 (N = 38)	Průměr	SD	Min.	Max.	Medián
Počátek	67,3	10,9	35	80	70
3. měsíc	68,6	10,6	43	84	70
6. měsíc	69,6	10,8	39	85	70
9. měsíc	68,4	10,2	38	85	70
12. měsíc	69,7	11,1	45	85	70

Tabulka 36. Hodnoty NKZO v podsouboru B1 (HbA1c > 80 mmol/mol) v průběhu roku v písmenech ETDRS

Průměrná NKZO byla v podsouboru A na počátku sledování 69,3 písmen ETDRS a po roce 68,4 písmen ETDRS. Po roce byla průměrná NKZO stabilní, rozdíl byl o -0,8 písmen. Po roce se NKZO v podsouboru A zlepšila o více než 5 písmen u 7 očí (15 %), NKZO byla stabilní (snížení nebo zvýšení o 5 písmen) u 28 očí (58 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 13 očí (27 %). Průměrná NKZO byla v podsouboru B na počátku sledování 66,1 písmen ETDRS a po roce 66,8 písmen ETDRS. Po roce byla průměrná NKZO stabilní, rozdíl byl o 0,7 písmen ETDRS. Po roce se NKZO v podsouboru B zlepšila o více než 5 písmen u 25 očí (21 %), NKZO byla stabilní (snížení nebo zvýšení o 5 písmen) u 75 očí (63 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 19 očí (16 %). NKZO byla v podsouboru B1 na počátku sledování 67,3 písmen ETDRS a po roce 69,7 písmen ETDRS. Po roce byla průměrná NKZO mírně zlepšena, rozdíl byl o +2,3 písmen ETDRS. Po roce se NKZO v podsouboru B1 zlepšila o více než 5 písmen u 8 očí (21 %), NKZO byla stabilní (snížení nebo zvýšení o 5 písmen) u 27 očí (71 %) a zhoršila se o více než 5 písmen u 3 očí (8 %).



Graf 57. Průměrné hodnoty NKZO v průběhu roku v písmenech ETDRS pro podsoubory A ($HbA1c \leq 60$ mmol/mol), B ($HbA1c > 60$ mmol/mol) a B1 ($HbA1c > 80$ mmol/mol)



Graf 58. Krabicový graf hodnot NKZO na počátku a po roce v písmenech ETDRS pro podsoubory A ($HbA1c \leq 60$ mmol/mol) a B ($HbA1c > 60$ mmol/mol)

Statisticky bylo provedeno párové porovnání hodnot CRT, TMV a NKZO na počátku a po 12 měsících zvlášť pro všechny podsoubory. Byl použit neparametrický Wilcoxonův znaménkový

test. Testována byla hypotéza shody vůči alternativě neshody (oboustranná alternativa), rozdíl je pro CRT statisticky významný ve všech podsouborech, v podsouboru A na hladině významnosti $p < 0,05$, v podsouboru B na hladině $p < 0,001$ a podsouboru B1 $p < 0,05$. Pro TMV rozdíl v podsouboru A není statisticky významný, v podsouboru B je statisticky významný na hladině významnosti $p < 0,001$, v podsouboru B1 na hladině $p < 0,01$. Pro NKZO není rozdíl statisticky významný v žádném podsouboru.

Dále byla testována hypotéza, že rozdíl CRT a TMV na počátku a po 12 měsících je větší (snížení) než nula. Pro CRT (CRT poč. – CRT 12 měsíců) bylo snížení statisticky významné ve všech podsouborech, v podsouboru A na hladině významnosti $p < 0,05$, v podsouboru B na hladině $p < 0,001$ a podsouboru B1 $p < 0,01$. Pro TMV (TMV poč. – TMV 12 měsíců) bylo snížení statisticky významné také ve všech podsouborech, v podsouboru A na hladině $p < 0,05$, v podsouboru B na hladině $p < 0,001$ a v podsouboru B1 na hladině $p < 0,01$. Pro NKZO byla testována hypotéza, že rozdíl NKZO na počátku a po 12 měsících (NKZO poč. – NKZO 12 měsíců) je menší (zvýšení) než nula, zvýšení nebylo statisticky významné v podsouborech A a B, významné bylo v podsouboru B1 na hladině $p < 0,05$ (tabulka 37).

Soubory podle vstupní HbA1c	Počet očí (%)	CRT (μm)			TMV (mm^3)			NKZO (písmena ETDRS)		
		Rozdíl průměr (medián)	Hodnota p	Stat. význ.	Rozdíl průměr (medián)	Hodnota p	Stat. význ.	Rozdíl průměr (medián)	Hodnota p	Stat. význ.
A HbA1c \leq 60 mmol/mol	48 (29 %)	-66,9 (24)	$p < 0,05$	ANO	-0,297 (-0,225)	$p < 0,05$	ANO	-0,8 (0)	$P = 0,753$	NE
B HbA1c $>$ 60 mmol/mol	119 (71 %)	-36,2 (28)	$p < 0,001$	ANO	-0,318 (-0,24)	$p < 0,001$	ANO	0,7 (0)	$P = 0,075$	NE
B1 HbA1c $>$ 80 mmol/mol	38 (23 %)	-30,8 (-38,5)	$p < 0,01$	ANO	-0,235 (-0,24)	$p < 0,01$	ANO	2,3 (0)	$p < 0,05$	ANO

Tabulka 37. Souhrn rozdílů po roce pro CRT (v μm), TMV (v mm^3) a NKZO (v písmenech ETDRS) a statistická významnost zlepšení po roce v souboru rozděleném podle kompenzace DM

Bylo doplněno nepárové srovnání rozdílů mezi podsoubory A a B. Podsoubor B1 je podskupinou podsouboru B, proto pro něj test rozdílu nebyl proveden. Testovala se hypotéza shody rozdílů mezi skupinami vůči alternativě neshody. Byl použit neparametrický Mann-Whitney test. Pro CRT

nebyl rozdíl mezi podsoubory A a B statisticky významný, pro TMV byl statisticky významný $p < 0,05$, pro NKZO významný nebyl.

Dále byla provedena korelační analýza souvislosti mezi vstupní HbA1c a rozdílem mezi vstupní CRT a CRT po roce (hodnota Spearmanova koeficientu byla 0,0404), rozdílem mezi vstupní TMV a TMV po roce (hodnota Spearmanova koeficientu byla -0,2717), rozdílem mezi vstupní NKZO a NKZO po roce (hodnota Spearmanova koeficientu byla 0,0111). Hodnoty korelace blízko nuly nesevčdí o lineární souvislosti.

DISKUSE

Tato studie má za cíl zhodnotit výsledky terapie DME použitím PMFK, laserem o vlnové délce 577 nm v běžné klinické praxi. Z tohoto důvodu byli do souboru zařazeni pacienti se širokou variabilitu vstupního nálezu velikosti DME i vstupní NKZO. Výška CRT nebyla limitována, pro NKZO byl limitován požadavkem čtení alespoň jednoho písmene na 4 metry (minimální vstupní NKZO v souboru byla 4/40 a 20 písmen ETDRS). Původní doporučení výrobce laseru firmy IRIDEX bylo požívat PMFK makuly při CRT pod 400 μm . Při vyšším edému použít nejprve anti-VEGF terapii nebo fokální klasickou FK makuly. Stejně doporučení zmiňuje souhrnný článek Chhablaniho a kol. [20]. V našem souboru jsme použili PMFK pro léčbu vyšších edémů, protože anti-VEGF terapie nebyla pro tyto pacienty dostupná pro nesplnění indikačních kritérií zdravotní pojišťovny nebo si tuto léčbu pacienti vysloveně nepřáli. Fokální klasická FK nebyla použita, protože tvoří jizvy, a právě tvorbě jizev a tím nebezpečí centrálního skotomu jsme se snažili v této studii vyhnout. Výsledky studie Vujosevicové a kol. [38] povzbuzují k použití méně agresivní PMFK pro léčbu KSME.

V literatuře jsou používány různé metody dozování PMFK, je používán fixní (F-PMFK) nebo variabilní léčebný režim (V-PMFK). F-PMFK byl používán v práci Vujosevicové a kol. pro laser 810 nm firmy IRIDEX, parametry byla následující: 125 μm velikost stopy, 5 % „duty cycle“, 200 ms čas, 750 mW síla energie [38]. Při použití 577 nm žlutého laseru firmy IRIDEX byly parametry F-PMFK následující: 100 μm velikost stopy na šterbinové lampě, 5 % duty cycle, 200 ms čas a 250 mW síla energie [29], stejné parametry používá pro ve skupině F-PMFK i Donati a kol. [40]. Ve stejné práci pro volbu síly energie V-PMFK používají nejprve kontinuální mód FK, postupně byla síla titrována, dokud nebyla patrná sotva viditelná stopa, potom byla výsledná energie násobena 4krát a laser byla přepnut do 5 % „duty cycle“, čas byl 200 ms. Donati porovnává ve své práci F-PMFK a V-PMFK s výsledkem, že po 6 a 12 měsících došlo k větší redukci CRT ve skupině V-PMFK. Výhodnost F-SMPL vidí Donati v minimalizaci času terapie a redukci možné chyby špatné titrace při přepínání kontinuálního a mikropulsního módu laseru [39]. Námi používané dozování SMPL bylo od začátku variabilní. Původní metodu titrace, která využívá přepínání mezi kontinuálním a mikropulsním modem jsme změnili na metodu doporučenou z Oxfordské kliniky [37]: ke zjištění prahové energie dané pro každého pacienta je používán jednotlivý bod laseru 200 μm , laser je v mikropulsním módu 5 % „duty cycle“, expozice 200 ms.

Laserový bod je cílen do oblasti zdravé normální sítnice mimo edém, ale blízko edému. Začínáme nízkou energií a postupně je energie zvyšována až do výše, kdy je viditelná laserová stopa, potom je tato individuální prahová dávka redukována o 50 % a použita k mikropulsní léčbě. U pacientů v našem kraji se léčebná dávka mikropulsního laseru pohybuje mezi 450 a 700 mW. Tato metoda je díky tomu, že není nutné přepínání mezi kontinuálním a mikropulsním módem laseru bezpečná a rychlá, zároveň využívá výhody individuálního dávkování síly energie laseru. Cílem naší studie nebylo určit, která z metod titrace dávky SMPL je lepší. Síla energie laseru byla při kontrolách měněna, stejně jako byla měněna během jednoho sezení v závislosti na vzdálenosti od fovey a výšce edému v ošetřované části makuly. Doporučení měnit neustále energii laseru během mikropulsního ošetření vzešlo z diskuse během kongresu Evropské vitreoretinální společnosti v Drážďanech v roce 2012. V našich zápisech je potom síla energie použitá pro léčbu během jednoho sezení uváděna v rozmezí (např. 450 až 550 mW). Kontrola a případná změna síly energie laseru při každém sezení je nutná nejen pro měnící se nález na sítnici, ale také pro možné přechodné opacifikace medií (např. jemný nález zákalů krve ve sklivci nebo zašednutí epitelu rohovky), dále během času dochází ke stárnutí laseru, ačkoli je pravidelně kontrolován dle předpisů, dochází časem ke snížení jeho účinnosti (v rámci technicky přijatelné variability dle předpisů). Vzhledem k tomu, že síla energie laseru při PMFK byla neustále měněna, neprovádíme statistické hodnocení každé metody zvlášť. Změnu dávkování při kontrolách v průběhu let nepovažujeme za důležitou, po celou dobu studie zůstával konstantní požadavek použití co nejmenší účinné energie laseru, která netvoří jizvu na sítnici. Práce Luttrulla a spol. při použití laseru firmy IRIDEX 810 nm uvádí, že PMFK makuly včetně fovey je bezpečná pro léčbu DME [40]. V této studii používáme laser 577 nm a při PMFK se přímo oblasti fovey vyhýbáme, eliminujeme tím nebezpečí vytvoření jizvy, která by mohla vést k centrálnímu skotomu.

Srovnání našich výsledků léčby DME pomocí PMFK s publikovanými pracemi je možné pouze do doby sledování 12 měsíců, data delšího sledování nebyla publikována (tabulka 38). Údaje týkající se delších období sledování nebyly zveřejněny. Výsledky studií po 1 roce se liší vzhledem k rozdílnosti vstupních kritérií a použitému dávkování PMFK. Vstupní kritéria byla ve studii Vujosevicové a kol. (2010) [38] CRT minimálně 250 μm , NKZO minimálně 35 písmen, ve studii Lavinského a kol. (2011) [36] CRT v rozmezí 250 až 500 μm a NKZO lepší než 20/400 a horší než 20/40, ve studii Luttrulla a kol. (2014) [40] přítomnost foveu zahrnujícího DME a NKZO minimálně 70 písmen, ve studii Veselého a kol. (2018) [41] přítomnost DME, ve studii Akkaya a kol.

(2019) [42] přítomnost DME a NKZO minimálně 78 písmen, ve studii Vujosevicové a kol (2020) [29] přítomnost DME a CRT maximálně 400 μm , NKZO minimálně 78 písmen nebo méně než 78 písmen, pokud pacienti nechtěli nebo nemohli přijmout léčbu anti-VEGF intravitreální injekcí, ve studii Donati a kol. (2021) [39] CRT menší než 400 μm a BCVA minimálně 35 písmen. V této studii byla vstupním kritériem přítomnost DME. Změna NKZO po 12 měsících se v citovaných studiích pohybuje mezi -1 a +6,6 písmeny, v naší studii bylo po 12 měsících zlepšení průměrné NKZO o +0,3 písmen ve skupině 167 očí sledovaných 1 rok. Ve skupině 70 očí sledovaných 3 roky byla změna NKZO po roce +1,9 písmene a ve skupině 52 očí sledovaných 5 let +2,6 písmene. Změna CRT byla v citovaných studiích -10,4 až -67 μm , v naší studii bylo snížení CRT po 12 měsících -45,0 μm ve skupině 167 očí sledovaných 1 rok. Ve skupině 70 očí sledovaných 3 roky bylo po roce snížení CRT o -41,6 μm a ve skupině 52 očí sledovaných 5 let bylo v 1. roce snížení -28,7 μm . Naše výsledky jsou s ostatními studiemi po prvním roce srovnatelné, pouze studie Lavinského a kol. z roku 2011 [36] v podskupině s vysokou densitou stop (tzn. stop kladených těsně vedle sebe) má výrazně lepší výsledky. TMV není v uvedených studiích hodnocen, proto jeho výsledky neporovnáváme.

Studie	N	Rozdíl NKZO po 12 měsících (průměr ± SD), event. medián (m), logMAR (ETDRS písmena)	Rozdíl CRT po 12 měsících (průměr ± SD), event. medián (m), (μm)	F-PMFK / V-PMFK
Tato studie 1 rok celý soubor	167	-0,007 ± 0,16 (+0,3 ± 8,1)	-45,0 ± 143,3	V
Tato studie 1. rok soubor 3leté sledování	70	-0,038 ± 0,124 (+1,9 ± 6,2)	-41,6 ± 172,7	V
Tato studie 1. rok soubor 5leté sledování	52	-0,05 ± 0,12 (+2,6 ± 7,0)	-28,7 ± 153,8	V
Vujosevic a kol. 2010 [38]	32	+0,02 ± 0,18 (-1 ± 9,0)	-46,6 ± 73,5	F
Lavinsky a kol. 2011 - vysoká denzita [36]	42	m = -0,38 (+19)	m = -145	V
Lavinsky a kol. 2011 - normální denzita [36]	39	m = -0,1 (+5)	m = -68	V
Luttrull a kol. 2014 [40]	39	-0,03 ± 0,11 (+1,5 ± 5,5)	-23,3 ± 64,1	F
Veselá a kol. 2018 [41]	21	m = +0,002 (-0,1)	m = -67	V
Akkaya a kol. 2019 [42]	37	-0,042 (+2,1)	-39,08 ± 46,84	V
Vujosevic a kol. 2020 [29]	37	-0,132 ± 0,168 (+6,6 ± 8,4)	-10,46	F
Donati a kol. 2021 [39]	15	-0,008 (+0,4)	-45,46	V
	24	+0,017 (-0,85)	-33,8	F

Tabulka 38. Porovnání výsledků studií léčby DME pomocí MPFK po 12 měsících. Výsledky změny CRT jsou uváděny v μm a NKZO v logMAR a písmenech ETDRS (v závorce)

V našem souboru všech 167 očí sledovaných 1 rok došlo po roce ke statisticky významnému snížení CRT průměrně o $-45 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$) a TMV průměrně o $-0,312 \text{ mm}^3$ ($p < 0,001$). Rozdíl NKZO na počátku a po roce $+0,3$ písmene ETDRS nebyl statisticky významný ($p = 0,21065$). Do výsledků se promítá fakt, že do souboru byly zařazeny všechny oči s DME včetně očí, u kterých edém nezasahoval foveu a tím nedošlo ke zhoršení NKZO. Z tohoto důvodu jsou statisticky nejlepší zlepšení v hodnotě TMV, která zahrnuje i edém mimo foveu. Pro odlišení výsledků změn při různých vstupních CRT byly provedeny další analýzy. Jak je uvedeno výše, naše výsledky jsou srovnatelné s většinou dříve publikovaných prací, které se zabývají léčbou DME pomocí PMFK.

V našem souboru 70 očí sledovaných 3 roky došlo po 3 letech ke statisticky významnému snížení CRT průměrně o $-61,1 \mu\text{m}$ ($p < 0,05$) a TMV průměrně o $-0,522 \text{ mm}^3$ ($p < 0,001$). Rozdíl NKZO na počátku a po 3 letech $-1,6$ písmene ETDRS, rozdíl nebyl statisticky významný ($p = 0,904$). Výsledek sledování 3letého souboru, kdy došlo k průměrnému anatomickému zlepšení DME a stabilizaci NKZO považujeme za dobrý.

V našem souboru 52 očí sledovaných 5 let došlo po 5 letech ke statisticky významnému snížení CRT průměrně o $-89,4 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$) a TMV průměrně o $-1,055 \text{ mm}^3$ ($p < 0,001$). Rozdíl NKZO na počátku a po 5 letech $-3,1$ písmene ETDRS, statistická významnost snížení NKZO je na hladině $p < 0,05$. NKZO byla po 5 letech snížena o méně než jeden řádek ETDRS, je tedy klinicky stabilní.

V průběhu pětiletého sledování docházelo k výkyvům kompenzace DM v závislosti na compliance pacientů (HbA1c v rozmezí 32 až 124 mmol/mol, průměr SD HbA1c během 5 let byl 15,25 mmol/mol), přidruženým chorobám akutním nebo zhoršeným chronickým a celkově úrovni stresu. 30 (88 %) ze 34 pacientů mělo během 5 let sledování kolísání (přechodné zhoršení) HbA1c 15 mmol/mol a více. Meziroční kolísání (zhoršení) CRT o více než $100 \mu\text{m}$ (medián SD CRT v průběhu 5 let byl $102,7 \mu\text{m}$) mělo během 5 let pouze 14 očí (27 %) 11 pacientů (32 %). Po 5 letech přetrvávalo zhoršení o více než $100 \mu\text{m}$ oproti počáteční hodnotě pouze u 3 očí (6 %) 2 pacientů (6 %). Změny CRT v průběhu let závisí na mnoha faktorech, samotné kolísání HbA1c

nevedlo v našem souboru vždy ke zhoršení CRT, jak ukazují korelační analýzy provedené v pětiletém souboru. Spolu s těmito faktory se měnil i nález DME.

Po 5 letech byla CRT zlepšena u 83 % očí. TMV po 5 letech byla zlepšena u 90 % očí. NKZO byla zlepšena nebo stabilizována u 63 % očí. Dlouhodobé zlepšení CRT a TMV a udržení stability NKZO po 5 letech proto považujeme za dobrý výsledek.

Odpověď na základní otázku této studie (Je možno pomocí PMFK dosáhnout a dlouhodobě udržet snížení DME a zlepšení nebo alespoň udržení vstupní NKZO?) zní: Ano, je to možné.

PMFK se jeví jako vhodná metoda nejen pro monoterapii, jako v naší studii, ale výhodná je i pro kombinaci s antiVEGF intraokulárními injekcemi. Mnohé studie dokazují, že použití PMFK v léčbě DME snižuje počet nutných antiVEGF injekcí [43, 44].

Další analýza porovnávala výsledky souborů se vstupní CRT pod 300 μm (podsoubor A) a větší nebo rovno 300 μm (podsoubor B). DME minimálně 300 μm je jednou z podmínek úhrady léčby DME pomocí antiVEGF preparátů zdravotní pojišťovnou. V literatuře bylo stejné rozdělení podskupin provedeno v práci Luttrulla a kol. z roku 2014 [40], pro léčbu DME byla použita PMFK laserem 810 nm firmy IRIDEX a zahrnovala makulu včetně fovey. V jejich podsouboru se vstupní CRT <300 μm (N=10 očí) byla po 8-12 měsících průměrná změna CRT -13,9 μm , změna NKZO +0,01 logMAR (-0,5 písmene ETDRS). A v jejich podsouboru se vstupní CRT \geq 300 μm (N=10 očí) byla po 8-12 měsících průměrná změna CRT -32,8 μm , změna NKZO -0,07 logMAR (+3,5 písmene ETDRS). Změny nebyly statisticky významné. Porovnáním se studií Luttrulla a kol. [40], máme po roce v podsouboru A mírně horší výsledek změny CRT, změna NKZO je srovnatelná. V podsouboru B máme lepší výsledek změny CRT, ale horší ve změně NKZO. Naše studie má mnohem větší soubor pacientů (tabulka 20) (tabulka je uvedena již v kapitole Výsledky, zde je vložena pro přehlednost).

Rozdíl po roce průměr (medián)	Podsoubor A (CRT <300 μm)		Podsoubor B (CRT ≥300 μm)	
	N = 58 očí	Statistická významnost	N = 109 očí	Statistická významnost
CRT (μm)	+18,7 (-3,5)	NE (p = 0,438)	-78,9 (-56)	ANO (p < 0,001)
TMV (mm ³)	-0,48 (-0,115)	ANO (p < 0,05)	-0,452 (-0,29)	ANO (p < 0,001)
NKZO (písmena ETDRS)	-0,3 (0,0)	NE (p = 0,767)	0,6 (1,0)	NE (p = 0,108)

Tabulka 20. Porovnání výsledků CRT, TMV a NKZO, udávána je změna po roce (průměr a v závorce medián) v podsouborech rozdělených podle vstupní CRT: podsoubor A (CRT <300 μm), podsoubor B (CRT ≥300 μm)

V naší práci v podsouboru A (CRT <300 μm) došlo ke statisticky významnému zlepšení TMV. Změna TMV zahrnuje i změny mimo foveu, které nemění CRT a vízus. Vstupně dobrý náleží ve fovey potom vedl k menší změně CRT a NKZO. V podsouboru B (CRT ≥300 μm) byl vstupně náleží horší než v podsouboru A, zlepšení po roce je větší než v podsouboru A. Přesto se léčba DME v podsouboru A jeví jako účinná minimálně pro stabilizaci náleží.

Podle výsledků této subanalýzy lze odpovědět na vedlejší otázku č.1: Ano, léčba DME pomocí PMFK je vhodná pro DME se vstupním CRT nižším než 300 μm.

Další analýza porovnávala výsledky podsouboru A se vstupní CRT pod 400 μm a podsouboru B se vstupní CRT větší nebo rovno 400 μm. V roce 2012, kdy jsme s léčbou mikropulsním laserem začínali, bylo výrobcem doporučeno, používat PMFK pro edémy do 400 μm. Cílem této analýzy je zjistit, jakou účinnost má PMFK pro léčbu DME se vstupní CRT rovno nebo vyšší než 400 μm. Hodnoty naší studie jsou shrnuty v kapitole Výsledky (tabulka 27), zde je vložena tabulka pro přehlednost.

Rozdíl po roce průměr (medián)	Podsoubor A (CRT <400 μm)		Podsoubor B (CRT ≥400 μm)	
	N = 108	Statistická významnost	N = 59	Statistická významnost
CRT (μm)	+11,5 (-8,5)	NE (p = 0,394)	-146,6 (-146)	ANO (p < 0,001)
TMV (mm ³)	-0,095 (-0,19)	ANO (p < 0,01)	-0,709 (-0,65)	ANO (p < 0,001)
NKZO (písmena ETDRS)	0,6 (0,0)	NE (p = 0,196)	-0,3 (0,0)	NE (p = 0,446)

Tabulka 27. Porovnání výsledků CRT, TMV a NKZO, udávána je změna po roce (průměr a v závorce medián) v podsouborech rozdělených podle vstupní CRT: podsoubor A (CRT <400 μm), podsoubor B (CRT ≥400 μm)

V literatuře můžeme porovnat pouze podsoubor A se studii Vujosevic a kol (2020) [29] a Donati a kol. (2021) [39]. V první z nich byla vstupním kritériem přítomnost DME a CRT maximálně 400 μm, NKZO minimálně 78 písmen nebo méně než 78 písmen, pokud pacienti nechtěli nebo nemohli přijmout léčbu anti-VEGF intravitreální injekcí a ve druhé byl DME s CRT menší než 400 μm a BCVA minimálně 35 písmen. V našem podsouboru A byl rozdíl po roce CRT průměrně +11,5 μm (zhoršení není statisticky významné) u Vujosevic a kol. (2020) [29] -10,46 μm u Donati a kol. (2021) [39] -45,46 μm u souboru s variabilním režimem dávkování a -33,8 μm u souboru s fixním režimem. NKZO byla v našem podsouboru A po roce +0,6 písmene (zlepšení není statisticky významné), u Vujosevic a kol. (2020) [29] + 6,6 písmene a u Donati a kol. (2021) [39] +0,4 písmene u souboru s variabilním režimem dávkování a -0,85 písmene u souboru s fixním režimem. Naše výsledky v tomto podsouboru jsou ve srovnání s citovanými pracemi horší, což přikládáme velké variabilitě trvání DME v našem souboru.

V podsouboru B (CRT ≥400 μm) došlo po roce ke statisticky významnému snížení CRT a TMV a stabilizaci NKZO. **Podle výsledků této analýzy lze odpovědět na vedlejší otázku č.2:** Ano, PMFK je účinná i pro léčbu vysokého DME s CRT 400 μm a více.

Cílem porovnávání souboru podle vstupní hladiny HbA1c bylo zjistit, zda pacienti v podsouboru A (HbA1c ≤ 60 mmol/mol) se vstupně lepší kompenzací DM dosáhnou lepších výsledků než v podsouboru B (HbA1c > 60 mmol/mol) a B1 (HbA1c > 80 mmol/mol). V podsouboru A s dobrou kompenzací DM bylo prokázáno větší zlepšení CRT, ale naopak zde bylo menší zlepšení NKZO

oproti podsouborům B a B1. **Odpověď na otázku této studie č. 3.:** Nebyla prokázána korelace mezi vstupní hodnotou HbA1c a výslednou změnou CRT, TMV a NKZO po roce.

ZÁVĚR

V našem souboru očí s DME léčených pomocí PMFK sledovaných jeden rok došlo po roce ke statisticky významnému zlepšení CRT a TMV. Rozdíl NKZO na počátku a po roce nebyl statisticky významný.

Zvlášť byl hodnocen podsoubor se vstupní CRT menší než 300 μm , léčba DME se vstupně malým edémem pomocí PMFK se jeví jako účinná minimálně pro stabilizaci nálezu. Dále byl zvlášť hodnocen podsoubor se vstupní vysokou CRT 400 μm a více, zde došlo po roce ke statisticky významnému snížení CRT a TMV a stabilizaci NKZO.

V souboru očí sledovaných 3 roky bylo po třech letech dosaženo statisticky významného zlepšení průměrné CRT a TMV. Průměrná NKZO se po PMFK statisticky významně zlepšila během prvního roku, do třetího roku sledování byla změna NKZO statisticky nevýznamná.

V souboru očí sledovaných 5 let bylo po pěti letech dosaženo statisticky významného zlepšení průměrné CRT a TMV. Průměrná NKZO se statisticky významně zlepšila během prvního roku po PMFK, do čtvrtého roku sledovaného období byla změna NKZO statisticky nevýznamná. V pátém roce po léčbě došlo ke klinicky málo významnému zhoršení pouze o 3 písmena ETDRS (méně než jeden řádek) oproti výchozí hodnotě.

Na základě našeho dlouhodobého sledování se léčba DME pomocí PMFK jeví jako účinná metoda. Metoda je použitelná pro nízké i vysoké DME. Její hlavní výhodou je, že nevzniká na sítnici jizva, a proto ji lze dle potřeby opakovat nebo kombinovat s jinými druhy ošetření.

Seznam citací použité literatury

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843-107852.
2. Národní zdravotnický informační systém. Stručný přehled činnosti oboru diabetologie za období 2007–2016 (NZIS report č. K/1 (08/2017) (citováno 6.7.2022). (Dostupné na <https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy--statistika-vybranych-oboru-lekarske-pece--diabetologie>)
3. Kalvodová B. Screening diabetické retinopatie v ČR-guideline. *Čes a slov Oftal* 2002;58(1):3-10.
4. Kalvodová B, Oudová P. Screening diabetické makulopatie. *Čes a slov Oftal* 2002;58(1):11-15.
5. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)* 2004 Oct;18(10):963-83.
6. Sosna T, Švancarová R, Netuková M, Studnička J. Současný pohled na diabetický makulární edém. *Čes a slov Oftal* 2012;68(3):91-97.
7. Chen E, Looman M, Laouri M. et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin* 2010;26(7):1587-1597.
8. Straňák Z, Penčák M, Veith M. Využití umělé inteligence v záchytu diabetické retinopatie. *Přehled. Čes a slov Oftal* 2021;77(5):224-231.
9. Zdravotnická ročenka České republiky 2019, ÚZIS ČR [online]. (citováno 6.7.2022). (Dostupné na <https://www.uzis.cz/res/f/008381/zdrroccz2019.pdf>)
10. Kalvodová B, Kalvoda J. Diabetický makulární edém. In: Ernest J, eds. *Makulární edémy*. Praha: Mladá Fronta, 2014:120-155.
11. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, Keech AC, O'Neal DN, Januszewski AS. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud* 2015;12(1-2):159-95.

12. Richter J, Závorková M, Větvicka V, Liehneová I, Kral V, Rajnohova Dobiasova L. Effects of β -glucan and Vitamin D Supplementation on Inflammatory Parameters in Patients with Diabetic Retinopathy. *J Diet Suppl* 2019;16(4):369-378.
13. Richter J, Pohorská J, Závorková M, Král V, Stiborová I, Rajnohová Dobiášová L, Větvicka V. Concentration of NK cells after β -glucan and vitamin D supplementation in patients with diabetic retinopathy. *Folia Microbiol (Praha)* 2020;65(4):755-761.
14. Pelikánová T. Diabetická retinopatie: patogeneze a terapeutické implikace. *Vnitr Lek* 2016;62(7-8):620-628.
15. Kalvodová B, Sosna T, Ernest J, Řehák J, Kolář P, Pitrová Š, Pelikánová T, Kvapil M, Škrha J. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie. *Čes a slov Oftal* 2016;72(6):226-233.
16. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677-1682.
17. Sosna T, Švancarová R, Netuková M. Diabetická retinopatie – rizikové faktory, prevence a terapie. *Čes a slov Oftal* 2010;66(5):195-203.
18. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
19. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5):766-785.
20. Chhablani J, Roh YJ, Jobling AI, Fletcher EL, Lek JJ, Bansal P, Guymer R, Luttrull JK. Restorative retinal laser therapy: Present state and future directions. *Surv Ophthalmol* 2018;63(3):307-328.
21. Gawęcki M. Micropulse Laser Treatment of Retinal Diseases. *J Clin Med* 2019;8(2):242.
22. Studnička J. Diabetický makulární edém – nové možnosti léčby. *Čes a slov Oftal* 2012;68(2):61-63.
23. Chrapek O, Jirková B, Šimičák J, Šín M, Řehák J. Přínos pars plana vitrektomie pro řešení komplikací proliferativní diabetické retinopatie. *Vnitr Lek* 2013;59(3):187-192.
24. Wu Y, Ai P, Ai Z, Xu G. Subthreshold diode micropulse laser versus conventional laser photocoagulation monotherapy or combined with anti-VEGF therapy for diabetic macular edema: A Bayesian network meta-analysis. *Biomed Pharmacother* 2018;97:293-299.

25. Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F, Loewenstein A, Chakravarthy U, Koh A, Augustin A, de Smet MD, Chhablani J, Tufail A, García-Layana A, Sudhalkar A, Mathis T. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2019;29(6):573-584.
26. IRIDEX's Patented MicroPulse® LaserTherapy (citováno 6.7.2022). (Dostupné na <https://www.igidex.com/MicroPulse.aspx>)
27. Luttrull JK, Dorin G. Subthreshold Diode Micropulse Laser Photocoagulation (SMD) as Invisible Retinal Phototherapy for Diabetic Macular Edema. A Review, *Current Diabetes Reviews* 2012;8:274-284.
28. Yu AK, Merrill KD, Truong SN, Forward KM, Morse LS, Telander DG. The comparative histologic effects of subthreshold 532- and 810-nm diode micropulse laser on the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2216-2224.
29. Vujosevic S, Toma C, Villani E, Brambilla M, Torti E, Leporati F, Muraca A, Nucci P, De Cilla S. Subthreshold Micropulse Laser in Diabetic Macular Edema: 1-Year Improvement in OCT/OCT-Angiography Biomarkers. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9(10):31.
30. Midena E, Micera A, Frizziero L, Pilotto E, Esposito G, Bini S. Sub-threshold micropulse laser treatment reduces inflammatory biomarkers in aqueous humour of diabetic patients with macular edema. *Sci Rep* 2019;9(1):10034.
31. Hirabayashi K, Kakihara S, Tanaka M, Shindo T, Murata T. Investigation of the therapeutic mechanism of subthreshold micropulse laser irradiation in retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(5):1039-1047.
32. Vujosevic S, Martini F, Longhin E, Convento E, Cavarzeran F, Midena E. Subthreshold micropulse yellow laser versus subthreshold micropulse infrared laser in center-involving diabetic macular edema. *Retina* 2015;35(8),1594-1603.
33. Scholz P, Altay L, Fauser S. A Review of Subthreshold Micropulse Laser for Treatment of Macular Disorders. *Adv Ther* 2017;34(7):1528-1555.
34. LUCENTIS, Informace o základní úhradě (citováno 6.7.2022). (Dostupné na <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0194569&tab=prices>)
35. Závorková M, Procházková L. Léčba diabetického makulárního edému mikropulsním laserem - první zkušenosti. *Čes a slov Oftal* 2015;71(5), 223–228.

36. Lavinsky D, Cardillo JA, Mělo LA Jr. et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4314-4323.
37. Chong V. Sublimital® treatment procedure. (citováno 6.7.2022). (Dostupné na <https://www.subliminal-laser-therapy.com/subliminal-laser-therapy-a-macular-treatment/>)
38. Vujosevic S, Bottega E, Casciano M, Pilotto E, Convento E, Midena E. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema. *Retina* 2010;30(6):908-916.
39. Donati MC, Murro V, Mucciolo DP, Giorgio D, Cinotti G, Virgili G, Rizzo S. Subthreshold yellow micropulse laser for treatment of diabetic macular edema: Comparison between fixed and variable treatment regimen. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(3):1254-60.
40. Luttrull JK, Sinclair SH. Safety of transfoveal subthreshold diode micropulse laser for fovea-involving diabetic macular edema in eyes with good visual acuity. *Retina* 2014;34(10):2010-2020.
41. Veselá Š, Hejsek L, Stepanov A, Dusová J, Marák J, Jirásková N, Studnička J. Použití mikropulzního laseru u pacientů s diabetickým makulárním edémem na oční klinice FNHK. *Čes a slov Oftal* 2018;74(2):53-58.
42. Akkaya S, Açıkalın B, Doğan YE, Çoban F. Subthreshold micropulse laser versus intravitreal anti-VEGF for diabetic macular edema patients with relatively better visual acuity. *Int J Ophthalmol* 2020;13(10):1606-1611.
43. Moisseiev E, Abbassi S, Thinda S, Yoon J, Yiu G, Morse LS. Subthreshold micropulse laser reduces anti-VEGF injection burden in patients with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2018;28(1):68-73.
44. Abouhusein MA, Gomaa AR. Aflibercept plus micropulse laser versus aflibercept monotherapy for diabetic macular edema: 1-year results of a randomized clinical trial. *Int. Ophthalmol* 2020;40:1147–1154.

PŘÍLOHA 1: SEZNAM TABULEK

- Tabulka 1. Vstupní charakteristiky souborů očí hodnocených po 1 roce, 3 letech a 5 letech.
- Tabulka 2. Hodnoty CRT v jednom roce v μm
- Tabulka 3. Hodnoty TMV v jednom roce v mm^3
- Tabulka 4. Hodnoty NKZO v jednom roce v písmenech ETDRS
- Tabulka 5. Přehled rozdílů sledovaných hodnot na počátku a po roce a statistická významnost zlepšení
- Tabulka 6. Hodnoty CRT v průběhu 3 let v μm
- Tabulka 7. Hodnoty TMV v průběhu 3 let v mm^3
- Tabulka 8. Hodnoty NKZO v průběhu 3 let v písmenech ETDRS
- Tabulka 9. Přehled rozdílů sledovaných hodnot na počátku a po roce, dvou a tří letech a statistická významnost zlepšení stavu
- Tabulka 10. Hodnoty CRT v průběhu 5 let v μm
- Tabulka 11. Hodnoty TMV v průběhu 5 let v mm^3
- Tabulka 12. Hodnoty NKZO v průběhu 5 let v písmenech ETDRS
- Tabulka 13. Přehled rozdílů sledovaných hodnot v jednotlivých letech od počáteční hodnoty a statistická významnost zlepšení stavu
- Tabulka 14. Hodnoty CRT v podsouboru A (CRT <300 μm) v průběhu roku v μm
- Tabulka 15. Hodnoty CRT v podsouboru B (CRT \geq 300 μm) v průběhu roku v μm
- Tabulka 16. Hodnoty TMV v podsouboru A (CRT <300 μm) v průběhu roku v mm^3
- Tabulka 17. Hodnoty TMV v podsouboru B (CRT \geq 300 μm) v průběhu roku v mm^3
- Tabulka 18. Hodnoty NKZO v podsouboru A (CRT <300 μm) v průběhu roku v písmenech ETDRS
- Tabulka 19. Hodnoty NKZO v podsouboru B (CRT \geq 300 μm) v průběhu roku v písmenech ETDRS
- Tabulka 20. Porovnání výsledků CRT, TMV a NKZO, udávána je změna po roce (průměr a v závorce medián) v podsouborech rozdělených podle vstupní CRT: podsoubor A (CRT <300 μm), podsoubor B (CRT \geq 300 μm)
- Tabulka 21. Hodnoty CRT v podsouboru A (CRT <400 μm) v průběhu roku v μm
- Tabulka 22. Hodnoty CRT v podsouboru B (CRT \geq 400 μm) v průběhu roku v μm

Tabulka 23. Hodnoty TMV v podsouboru A ($CRT < 400 \mu\text{m}$) v průběhu roku v mm^3

Tabulka 24. Hodnoty TMV v podsouboru B ($CRT \geq 400 \mu\text{m}$) v průběhu roku v mm^3

Tabulka 25. Hodnoty NKZO v podsouboru A ($CRT < 400 \mu\text{m}$) v průběhu roku v písmenech ETDRS

Tabulka 26. Hodnoty NKZO v podsouboru B ($CRT \geq 400 \mu\text{m}$) v průběhu roku v písmenech ETDRS

Tabulka 27. Porovnání výsledků CRT, TMV a NKZO, udávána je změna po roce (průměr a v závorce medián) v podsouborech rozdělených podle vstupní CRT: podsoubor A ($CRT < 400 \mu\text{m}$), podsoubor B ($CRT \geq 400 \mu\text{m}$)

Tabulka 28. Hodnoty CRT v podsouboru A ($HbA1c \leq 60 \text{ mmol/mol}$) v průběhu roku v μm

Tabulka 29. Hodnoty CRT v podsouboru B ($HbA1c > 60 \text{ mmol/mol}$) v průběhu roku v μm

Tabulka 30. Hodnoty CRT v podsouboru B1 ($HbA1c > 80 \text{ mmol/mol}$) v průběhu roku v μm

Tabulka 31. Hodnoty TMV v podsouboru A ($HbA1c \leq 60 \text{ mmol/mol}$) v průběhu roku v mm^3

Tabulka 32. Hodnoty TMV v podsouboru B ($HbA1c > 60 \text{ mmol/mol}$) v průběhu roku v mm^3

Tabulka 33. Hodnoty TMV v podsouboru B1 ($HbA1c > 80 \text{ mmol/mol}$) v průběhu roku v mm^3

Tabulka 34. Hodnoty NKZO v podsouboru A ($HbA1c \leq 60 \text{ mmol/mol}$) v průběhu roku v písmenech ETDRS

Tabulka 35. Hodnoty NKZO v podsouboru B ($HbA1c > 60 \text{ mmol/mol}$) v průběhu roku v písmenech ETDRS

Tabulka 36. Hodnoty NKZO v podsouboru B1 ($HbA1c > 80 \text{ mmol/mol}$) v průběhu roku v písmenech ETDRS

Tabulka 37. Souhrn rozdílů po roce pro CRT (v μm), TMV (v mm^3) a NKZO (v písmenech ETDRS) a statistická významnost zlepšení po roce v souboru rozděleném podle kompenzace DM

Tabulka 38. Porovnání výsledků studií léčby DME pomocí MPFK po 12 měsících. Výsledky změny CRT jsou uváděny v μm a NKZO v logMAR a písmenech ETDRS (v závorce)

PŘÍLOHA 2.: SEZNAM GRAFŮ

Graf 1. Kolísání průměrné hodnoty HbA1c v průběhu sledování v souborech sledovaných 1 rok, 3 roky a 5 let

Graf 2. Průměrné hodnoty CRT během 1 roku v μm

Graf 3: Krabicový graf CRT na počátku a po roce v μm

Graf 4. Rozdíl CRT po roce oproti vstupní CRT u jednotlivých očí v μm

Graf 5. Průměrné hodnoty TMV během 1 roku v mm^3

Graf 6. Krabicový graf TMV na počátku a po roce v mm^3

Graf 7. Rozdíl TMV po roce oproti vstupnímu TMV u jednotlivých očí v mm^3

Graf 8. Průměrné hodnoty NKZO během 1 roku v písmenech ETDRS

Graf 9. Krabicový graf NKZO na počátku a po roce v písmenech ETDRS

Graf 10. Rozdíl NKZO po roce oproti vstupní NKZO u jednotlivých očí v písmenech ETDRS

Graf 11. Průměrné hodnoty CRT v průběhu 3 let v μm

Graf 12. Krabicový graf CRT v jednotlivých letech v μm

Graf 13. Rozdíl CRT po 3 letech oproti vstupní CRT u jednotlivých očí v μm

Graf 14. Průměrné hodnoty TMV v průběhu 3 let v mm^3

Graf 15. Krabicový graf TMV v jednotlivých letech v mm^3

Graf 16. Rozdíl TMV po 3 letech oproti vstupní TMV u jednotlivých očí v mm^3

Graf 17. Průměrné hodnoty NKZO v průběhu 3 let v písmenech ETDRS

Graf 18. Krabicový graf NKZO v jednotlivých letech v písmenech ETDRS

Graf 19. Rozdíl NKZO po 3 letech oproti vstupní NKZO u jednotlivých očí v písmenech ETDRS

Graf 20. Průměrné hodnoty CRT v průběhu 5 let v μm

Graf 21. Krabicový graf CRT v jednotlivých letech v μm

Graf 22. Rozdíl CRT po 5 letech oproti vstupní CRT u jednotlivých očí v μm

Graf 23. Průměrné hodnoty TMV v průběhu 5 let v mm^3

Graf 24. Krabicový graf TMV v jednotlivých letech v mm^3

Graf 25. Rozdíl TMV po 5 letech oproti vstupní TMV u jednotlivých očí v mm^3

Graf 26. Průměrné hodnoty NKZO v průběhu 5 let v písmenech ETDRS

Graf 27. Krabicový graf NKZO v jednotlivých letech v písmenech ETDRS

Graf 28. Rozdíl NKZO po 5 letech oproti vstupní NKZO u jednotlivých očí v písmenech ETDRS

Graf 29. Průměrné hodnoty CRT v průběhu roku v μm pro podsoubory A (CRT <300 μm) a B (CRT \geq 300 μm)

Graf 30. Krabicový graf hodnot CRT na počátku a po roce v μm pro podsoubory A (CRT <300 μm) a B (CRT \geq 300 μm)

Graf 31. a 32. Rozdíl CRT po roce oproti vstupní CRT u jednotlivých očí v μm v podsouboru A (CRT <300 μm) a podsouboru B (CRT \geq 300 μm)

Graf 33. Průměrné hodnoty TMV v průběhu roku v mm^3 pro podsoubory A (CRT <300 μm) a B (CRT \geq 300 μm)

Graf 34. Krabicový graf hodnot TMV na počátku a po roce v mm^3 pro podsoubory A (CRT <300 μm) a B (CRT \geq 300 μm)

Graf 35. a 36. Rozdíl TMV po roce oproti vstupní TMV u jednotlivých očí v mm^3 v podsouboru A (CRT <300 μm) a podsouboru B (CRT \geq 300 μm)

Graf 37. Průměrné hodnoty NKZO v průběhu roku v písmenech ETDRS pro podsoubory A (CRT <300 μm) a B (CRT \geq 300 μm)

Graf 38. Krabicový graf hodnot NKZO na počátku a po roce písmenech ETDRS pro podsoubory A (CRT <300 μm) a B (CRT \geq 300 μm)

Graf 39. a 40. Rozdíl NKZO po roce oproti vstupní NKZO u jednotlivých očí v písmenech ETDRS v podsouboru A (CRT <300 μm) a podsouboru B (CRT \geq 300 μm)

Graf 41. Průměrné hodnoty CRT v průběhu roku v μm pro podsoubory A (CRT <400 μm) a B (CRT \geq 400 μm)

Graf 42. Krabicový graf hodnot CRT na počátku a po roce v μm pro podsoubory A (CRT <400 μm) a B (CRT \geq 400 μm)

Graf 43. a 44. Rozdíl CRT po roce oproti vstupní CRT u jednotlivých očí v μm v podsouboru A (CRT <400 μm) a podsouboru B (CRT \geq 400 μm)

Graf 45. Průměrné hodnoty TMV v průběhu roku v mm^3 pro podsoubory A (CRT <400 μm) a B (CRT \geq 400 μm)

Graf 46. Krabicový graf hodnot TMV na počátku a po roce v mm^3 pro podsoubory A (CRT <400 μm) a B (CRT \geq 400 μm)

Graf 48. a 48. Rozdíl TMV po roce oproti vstupní TMV u jednotlivých očí v mm^3 v podsouboru A (CRT <400 μm) a podsouboru B (CRT \geq 400 μm)

Graf 49. Průměrné hodnoty NKZO v průběhu roku v písmenech ETDRS pro podsoubory A (CRT <400 μ m) a B (CRT \geq 400 μ m)

Graf 50. Krabicový graf hodnot NKZO na počátku a po roce v písmenech ETDRS pro podsoubory A (CRT <400 μ m) a B (CRT \geq 400 μ m)

Graf 51. a 52. Rozdíl NKZO po roce oproti vstupní NKZO u jednotlivých očí v písmenech ETDRS v podsouboru A (CRT <400 μ m) a podsouboru B (CRT \geq 400 μ m)

Graf 53. Průměrné hodnoty CRT v průběhu roku v μ m pro podsoubory A (HbA1c \leq 60 mmol/mol), B (HbA1c > 60 mmol/mol) a B1 (HbA1c > 80 mmol/mol)

Graf 54. Krabicový graf hodnot CRT na počátku a po roce v μ m pro podsoubory A (HbA1c \leq 60 mmol/mol) a B (HbA1c > 60 mmol/mol)

Graf 55. Průměrné hodnoty TMV v průběhu roku v mm³ pro podsoubory A (HbA1c \leq 60 mmol/mol), B (HbA1c > 60 mmol/mol) a B1 (HbA1c > 80 mmol/mol)

Graf 56. Krabicový graf hodnot TMV na počátku a po roce v mm³ pro podsoubory A (HbA1c \leq 60 mmol/mol) a B (HbA1c > 60 mmol/mol)

Graf 57. Průměrné hodnoty NKZO v průběhu roku v písmenech ETDRS pro podsoubory A (HbA1c \leq 60 mmol/mol), B (HbA1c > 60 mmol/mol) a B1 (HbA1c > 80 mmol/mol)

Graf 58. Krabicový graf hodnot NKZO na počátku a po roce v písmenech ETDRS pro podsoubory A (HbA1c \leq 60 mmol/mol) a B (HbA1c > 60 mmol/mol)