



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

Ústav/klinika: Gemini oční klinika, a.s., Praha  
a sítnicová ambulance očního odd. Nemocnice Třebíč



**Soňa Helmanová**

**Prevence vzniku a progrese diabetické  
retinopatie**

*Prevention of Onset and Progression of Diabetic  
Retinopathy*

Diplomová práce

Praha, květen 2010

Autor práce: Soňa Helmanová

Studijní obor: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Prim. MUDr. Pavel Stodůlka, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Gemini oční klinika, a.s., Zlín, Praha**

Datum a rok obhajoby: červen 2010

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně pod vedením pana Prim. MUDr. Pavla Stodůlky, Ph.D. a použila pouze uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 15. 5. 2010

Soňa Helmanová

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda vyjádřila své poděkování vedoucímu diplomové práce panu Prim. MUDr. Pavlu Stodůlkovi, Ph.D. za jeho ochotu, vstřícnost, laskavou pomoc a poskytnuté cenné rady a připomínky k diplomové práci. Dále bych ráda poděkovala paní MUDr. Simoně Matulové za laskavou ochotu a pomoc při vypracovávání statistické části diplomové práce.

# Obsah

## Úvod

### 1. Diabetes mellitus

#### 1.1 Klasifikace diabetu

#### 1.2 Epidemiologie diabetu

#### 1.3 Patogeneze diabetu

#### 1.4 Klinický obraz diabetu

#### 1.5 Diagnostika diabetu

#### 1.6 Léčba diabetu

#### 1.7 Komplikace diabetu

### 2. Diabetická retinopatie

#### 2.1 Epidemiologie diabetické retinopatie

#### 2.2 Patofyziologie diabetické retinopatie

#### 2.3 Klinická charakteristika diabetické retinopatie

#### 2.4 Klasifikace diabetické retinopatie

##### 2.4.1. Neproliferativní diabetická retinopatie

##### 2.4.2. Proliferativní diabetická retinopatie

##### 2.4.3. Diabetická makulopatie

#### 2.5 Prevence vzniku a progresu diabetické retinopatie

##### 2.5.1. Normalizace glykémie a krevního tlaku

##### 2.5.2. Screening diabetické retinopatie

###### 2.5.2.1. Metody screeningu a diagnostiky diabetické retinopatie

###### 2.5.2.2. Časový plán očního vyšetřování diabetiků

##### 2.5.3. Specializovaná oftalmologická léčba diabetické retinopatie

###### 2.5.3.1. Laserová terapie

2.5.3.2.Chirurgická léčba

2.5.3.3.Farmakologická léčba

3. Statistické zpracování vytipovaného souboru pacientů:

3.1 Soubor pacientů

3.2 Statistická analýza

3.3 Zhodnocení výsledků

4. Souhrn

5. Summary

6. Závěr

7. Seznam použité literatury

8. Zkratky

## Úvod

Diabetická retinopatie je jednou z nejzávažnějších komplikací diabetu. Ve svém důsledku představuje závažné ohrožení zraku.

První část práce je zaměřena na problematiku diabetu obecně, jeho klasifikaci, patogenezi, klinický obraz, diagnostiku i léčbu včetně komplikací onemocnění. Pochopení složitého komplexu příčin a důsledků diabetu je podmínkou správného přístupu k léčbě diabetické retinopatie.

Ve druhé části práce se již věnuji diabetické retinopatii, její epidemiologii, patofyziologii, klasifikaci, prevenci vzniku a progresu a specializovanou oftalmologickou léčbu.

Ve statistické části práce jsem zpracovala četnost diabetické retinopatie a terapeutických postupů u souboru pacientů s diabetes mellitus II. typu sledovaných a léčených v sítnicové ambulanci očního oddělení v Nemocnici Třebíč.

## 1. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je syndrom charakterizovaný zejména dlouhodobou hyperglykemií (kdy glukóza není odsouvána do buněk a zůstává v extracelulární tekutině tedy i v krvi) a symptomy, které tento stav doprovázejí. Příčinou takového hyperglykémie je chybějící nebo nedostatečná sekrece inzulínu slinivkou či jeho nedostatečný účinek na úrovni buněk periferních tkání. (17, 2 )

Hyperglykémie je pak příčinou polyurie, polydipsie i glykosurie. Dlouhodobá expozice tělesných proteinů zvýšené hladině glukózy způsobuje jejich glykaci a vznik tzv. advanced glycation endproducts (pozdních produktů glykace). Tyto glykované proteiny se ukládají zejména ve stěně kapilár a glomerulů a jsou významným patogenetickým faktorem chronických komplikací diabetu, zejm. cévních. (2)

### *1.1. Klasifikace diabetes mellitus*

V současné době je aktuální klasifikace diabetu a glukoregulačních poruch, kterou na základě získaných poznatků o etiologii diabetu navrhla Americká diabetologická asociace (1997) a Poradní skupina Světové zdravotnické organizace (1998). (Tab. 1) (1 tab. Americké diabet. společnosti, 17)

Diabetes mellitus 1. a 2. typu mají rozdílnou etiologii a patogenezi, i když důsledky zvýšené glykémie vedou často k podobným komplikacím. Zatímco v patogenezi diabetu 1. typu hraje zásadní roli autoimunitní proces, který vede k destrukci beta-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, v patogenezi diabetu 2. typu je zásadní inzulínová rezistence, tedy necitlivost cílových buněk na inzulín. (2)

Pojmy insulin-dependentní a non-insulin-dependentní není vhodné používat. Insulin dependence v dřívější klasifikaci neznamena synonymum pro léčbu inzulínem, ale vyjadřovala závislost přežití pacienta na zevní suplementaci inzulínem. Část pacientů s diabetem 2. typu je také léčena podáváním inzulínu, ne však jako prevence fatální diabetické ketoacidózy, ale z důvodu zajištění lepší metabolické kompenzace. (17)

LADA (latentní autoimunitní diabetes dospělých) je typ diabetu, u kterého probíhá pozvolná a mírná destrukce B-buněk ostrůvků pankreatu. Postihuje část diabetiků původně klasifikovaných jako diabetes 2. typu , avšak je podmíněn autoimunitně a řadí se



tedy k diabetu 1. typu. Zejména obézní pacienti však mohou mít i významně vyjádřenou inzulínovou rezistenci, která má při rozvoji diabetu též důležitou roli. Rozsah autoimunitního procesu a inzulínová rezistence tedy mají vliv na věk manifestace a intenzitu nástupu diabetu. Charakteristická je pro něj přítomnost protilátek anti GAD, tj. proti glutamátdekarboxyláze.. Jsou – li GAD protilátky přítomny, stav rychle progreduje a již po několika letech je nutná léčba inzulínem. Jako součást prevence a oddálení rozvoje komplikací diabetu je u těchto pacientů indikovaná inzulínoterapie doplněná preparátem ovlivňujícím inzulínovou rezistenci (glitazony). (28, 29)

Samostatná dříve používaná kategorie „Porušená glukózová tolerance“ se v současné době klasifikuje jako stadium ve vývoji glukoregulačních poruch různého typu. Dříve označovala pacienty s vyšším rizikem pozdějšího vzniku diabetu než u ostatní populace, u kterých byla při glukózovém tolerančním testu prokázána přesně definovaná odchylka. (17)

Gestační diabetes mellitus je definován jako různý stupeň porušené glukózové tolerance vzniklé či rozpoznané v průběhu těhotenství. (1)

Tab. 1 Etiologická klasifikace glukoregulačních poruch (17)

<p>I. DIABETES MELLITUS TYPU 1  Autoimunitní (včetně LADA = latent autoimmune diabetes in adults)  Idiopatický</p> <p>II. DIABETES MELLITUS TYPU 2</p> <p>III. OSTATNÍ SPECIFICKÉ TYPY DIABETU  Genetické defekty funkce beta-buněk  Genetické defekty účinku inzulínu  Onemocnění exokrinního pankreatu  Endokrinopatie  Diabetes indukovaný léky a chemicky  Infekce  Neobvyklé formy imunologicky podmíněného diabetu  Ostatní genetické syndromy spojené někdy s diabetem</p> <p>IV. GESTAČNÍ DIABETES MELLITU</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## ***1.2.Epidemiologie diabetes mellitus***

Diabetes mellitus se řadí ve vyspělých zemích mezi nejčastější chronická onemocnění. Podle údajů z roku 2005 bylo v České Republice registrováno přes 700 000 diabetiků. Na počátku 70. let byla prevalence (počet nemocných na 100 000 obyvatel k určitému datu) 3 %. V dnešní době prevalence přesahuje 7 %. Za posledních 5 let došlo ke zvýšení počtu diabetiků o 17%. Z celkového počtu nemocných představuje 92 % diabetes 2. typu a přibližně 7 % diabetes 1. typu. Mezi postiženými převažují z 55 % ženy. Obecně můžeme říci, že DM 2. typu je 10krát četnější než DM 1. typu. DM 1. typu se objevuje nejčastěji v období puberty mezi 12.-15. rokem věku. Avšak necelá polovina pacientů s DM 1. typu se nově diagnostikuje po 35. roce věku jako diabetes typu LADA (latent autoimmune diabetes in adults).(17, 9) Dle Kalvodové (6) je pro rok 2025 odhadován nárůst nemocných s diabetem o 120 % oproti stavu v roce 2000 a na světě bude již 333 mil. diabetiků. Prevalence DM 2. typu roste více, než je tomu u DM 1. typu, což odpovídá zvyšujícímu se věku nemocných a „stárnoucí“ populaci.

## ***1.3.Patogeneze diabetes mellitus***

Diabetes mellitus 1. typu vzniká důsledkem autoimunitního procesu (tzv. inzulitida), pro který je charakteristický postupný zánik B-buněk Langerhansových ostrůvků vedoucí k absolutnímu deficitu inzulinu. Významnou roli hraje určitá genetická predispozice, kdy vnímavost pro inzulitidu má souvislost s přítomností HLA genů DR 3 a DR 4. Soudí se však, že samotná genetická vloha není pro vznik diabetu dostačující a podmínkou jeho vzniku a zahájení chorobného procesu je pravděpodobně přítomnost dalšího činitele zevního prostředí. (17, 2) Za spouštěcí činitel autoimunitního procesu se považují infekční agens, především viry (Coxsackie B, virus spalniček, příušnic, ale i viry chřipky a parainfluezy). (2) Infekce B-buňky virem způsobí imunologickou reakci a autoimunitní zánět B-buňky vedoucí k jejímu zničení. Pro vlastní destrukci B-buněk pankreatu a pro autoimunitní proces svědčí nálezy přítomnosti specifických protilátek proti některým antigenům buněk Langerhansových ostrůvků u postižených pacientů (anti – GAD, tzn. proti glutamát dekarboxyláze; nebo proti inzulinu). Dojde-li k zániku 80%

z celkového počtu B-buněk Langerhansových ostrůvků, projeví se diabetes zvýšenou glykemií nalačno. (17)

Pro diabetes mellitus 2. typu je charakteristická přítomnost dvou základních patofyziologických abnormalit. Jedná se o inzulinovou rezistenci (snížení účinku inzulinu v cílových tkáních) a poruchu sekrece inzulinu B-buňkami pankreatu, která není výsledkem působení autoimunitního procesu. Inzulinorezistence má typicky souvislost s obezitou či nadváhou v důsledku nadměrného přívodu energetických substrátů v potravě. Obě odchylky jsou do jisté míry geneticky určovány spolu s ovlivněním řadou zevních faktorů. Je charakteristickou součástí tzv. metabolického syndromu X (Reavenův syndrom), ke kterému se řadí mimo poruchy glukózové tolerance a inzulinové rezistence, hypertenze, hyperlipoproteinémie, obezita – centrální typ, mikroalbuminurie (vyučování albuminu do moči). Rodinný výskyt je častější než v případě DM 1. typu a je onemocněním středního a vyššího věku. (17)

#### ***1.4. Klinický obraz diabetu***

Diabetes mellitus se projevuje řadou příznaků provázejících hyperglykémii. Příznaky jsou však u jednotlivých pacientů různé intenzity, od asymptomatického průběhu až po velmi dramatické projevy akutních a chronických komplikací.

Diabetes mellitus 1. typu se manifestuje nejčastěji do třiceti let věku. Jedinci jsou často štíhlí a typickým projevem bývá další váhový úbytek. Choroba se dále manifestuje klinickými příznaky a projevy jako jsou slabost, únava, dehydratace, pocit žízně a polydipsie a polyurie (osmotická diuréza), polakisurie (zvýšená intenzita močení), někdy i polyfagie (zvýšený hlad). Někdy je choroba diagnostikována až s nástupem akutních příznaků diabetické ketodacidózy (zvracení, nevolnost, acidotické tzv. Kussmaulovo dýchání tj. následek stimulace dechového centra v prodloužené míše v důsledku prohloubené acidózy - dechová frekvence je zvýšená, dechy prohloubené, při acidóze lze v dechu cítit aceton – tzv. foetor acetonaemicus) nebo vzácně až se vznikem hyperglykemického ketoacidotického komatu. (17; 2)

Diabetes mellitus 2. typu se manifestuje u osob středního a vyššího věku a vzniká nejvíce u osob obézních či s nadváhou. Rozvíjí se obvykle pozvolna a může dlouho probíhat asymptomaticky. Hlavními klinickými projevy jsou únava, pokles fyzické výkonnosti, někdy bývá polyurie a polydipsie. Nezřídka se diagnostikuje až v přítomnosti komplikací, nejčastěji diabetické neuropatie a retinopatie nebo při slizničních a kožních infekčních komplikacích. Diabetická noha je manifestací přibližně u 1,5 % případů diabetu 2. typu. (2) Poměrně častý je náhodný nález při vyšetření moči a hladiny krevního cukru z jiného důvodu u asymptomatických jedinců. Z důvodu relativního deficitu inzulínu a zachování jeho endogenní sekrece nedochází obvykle u pacientů s diabetem 2. typu ke vzniku těžké diabetické ketoacidózy a kómatu.

Hlavní rozdíly v klinickém obraze dvou základních typů diabetu jsou shrnuty v tabulce 2.

Tab. 2. Rozdíly v klinice hlavních typů diabetu mellitu. (17)

	DM 1. typu	DM 2. typu
Rodinný výskyt	Méně častý	Častý
Vazba na HLA antigeny	Ano	Ne
Věk při manifestaci	Do 30-40 roků	Nad 30 - 40 roků
Tělesný habitus	Štíhlý	Obézní
Nástup diabetu	Náhlý	Pozvolný
Sklon ke vzniku ketoacidózy	Ano	Ne
Endogenní sekrece inzulínu	Nízká až nulová	Normální až zvýšená
Závislost na zevním podávání inzulínu	Ano	Ne

### ***1.5.Diagnostika diabetu***

Diagnostika diabetu se opírá o klinické příznaky a opakovaný průkaz hyperglykémie (náhodná glykémie vyšší než 11,1 mmol/l; glykémie nalačno vyšší než 7 mmol/l), glykosurie, ketonurie. Ke stanovení diagnózy stačí i jen opakovaný průkaz hyperglykémie na lačno. Jsou-li hodnoty glykemií hraniční, provádí se orální glukózový toleranční test (oGTT). Pokud je po 2 hodinách hladina cukru ve venózní krvi pod 7,8 mmol/l , diabetes se neprokázal. Hodnoty mezi 7,8 a 11,1 mmol/l nazýváme „porušenou

glukózovou tolerancí“. V případě pochyb lze stanovit protilátky proti glutamátdekarboxyláze (anti-GAD), protilátky proti tyrosinfosfatáze (IA-2) a protilátky proti inzulínu. (22, 17, 2)

Diagnostika gestačního diabetu mellitu (GDM) se provádí ve 24. -28. týdnu těhotenství standardním oGTT. Normální hodnoty glykémie jsou do 5,5 mmol/l na lačno, do 8,8 mmol/l 1 hodinu po zátěži a do 7,7 mmol/l 2 hodiny po zátěži. Při velkém riziku GDM se provádí O'Sullivanův test, a to před 24. týdnem gravidity s 50 g glukózy (místo standardních 75g u oGTT) a hodnocením pouze za 1 hodinu po zátěži. (2)

### ***1.6. Léčba diabetu***

Cílem léčby diabetu je dosažení co nejlepší kvality života, dobrá metabolická kompenzace a prevence a léčba komplikací. Zásadní je snaha docílit udržení glykémie co nejvíce se blíží normálním hodnotám jako u zdravých osob. (22, 2)

Léčba je vždy komplexní a spočívá v dietoterapii, medikamentózní léčbě (perorální antidiabetika či suplementace inzulínem), důležitý je i přiměřený pohybový režim a podrobná edukace nemocného. (2)

Základem léčebného postupu **u diabetiků 1. typu** je substituční inzulínová terapie a diabetická dieta. Léčba DM 1. typu má za úkol napodobovat fyziologickou sekreci inzulínu a nahradit jeho bazální a prandiální potřebu systémem intenzifikované terapie inzulínem, nebo pomocí léčby inzulínovou pumpou (kontinuální subkutánní infuze inzulínu). Substitute chybějícího inzulínu se provádí humánními inzulíny aplikovanými 15 – 30 minut před jídlem nebo inzulínovými analogy aplikovanými těsně před začátkem jídla. Dle doby působení se rozlišují ultrakrátkodobě působící inzulíny (2-4 h), krátkodobě působící (5-6 h), středně dlouhodobě působící (12-16h), inzulíny s dlouhodobým účinkem (20-24 h). (22, 2)

Bazální potřeba inzulínu se pokrývá jednou nebo dvěma dávkami středně dlouhodobě působícího inzulínu, přičemž celková denní dávka pro pokrytí bazální potřeby je 18-28 jednotek. Bazální substitute se ještě doplňuje preprandiálním rychle působícím

inzulinem aplikovaným v dávce 12-14 j. před snídaní, 8-12 j. před obědem a 8-12 j. před večeří. (2)

Nemocným s DM 1. typu se předepisuje dieta s obsahem 275 a 325 g sacharidů. Úkolem dietoterapie je pomoci dosáhnout nebo udržet normální stav výživy diabetiků a uspokojivého metabolického stavu, zejména co se týká hladiny krevního cukru a tuků.

U diabetu 1. typu je přístup k dietě liberálnější. Je tomu tak právě proto, že DM 1. typu je nejčastěji léčen intenzifikovanými inzulínovými režimy, které umožňují průběžné úpravy dávek inzulínu pacientem na základě vlastních kontrol glykémie (selfmonitoring). (17, 2)

Léčba hyperglykemického ketoacidotického komatu, způsobeného absolutním nedostatkem inzulínu, spočívá v i.v. suplementaci inzulínu (0,1j/kg/h), včasné substituci kalia a rehydrataci.

Léčba hypoglykemického komatu, k němuž dochází při předávkování inzulinem, spočívá v podání glukózy (p.o. je-li pacient při vědomí, i.v. 40ml 40% roztoku glukózy v bezvědomí, není-li možno zajistit žilní přístup tak 1 mg glukagonu i.m. jakožto antagonisty). (2)

Základem léčby **diabetiků 2. typu** je úprava stravovacích návyků spojená s přiměřenou fyzickou aktivitou. Pro častější obezitu má u těchto nemocných dietoterapie zásadnější význam než u diabetu 1. typu. Doporučena je dieta na energii a sacharidy chudší (175 a 225 g sacharidů). Pokud po osmi týdnech nevede dieta k dosažení cílových hodnot glykemií, je zahájeno přidávání perorálních antidiabetik. U štíhlých diabetiků jsou lékem první volby sekretagoga inzulínu (deriváty sulfonylurey, ev. rychlá sekretagoga inzulínu, tj. glinidy). U diabetiků s nadváhou se léčba zahajuje biguanidy (metforminem), kromě kontraindikací (renální insuficience, alkoholismus). K léčbě obézních diabetiků či diabetiků s nadváhou jsou také používány látky ovlivňující inzulínovou rezistenci (thiazolidindiony). Dále jsou u obézních používána antiobezitika (inhibitory alfa glukosidázy, tj. ve střevě působící inhibitory střevních lipas). Nevede-li léčba PAD k uspokojivé kompenzaci, zahajuje se léčba inzulínem. (15, 2)

U diabetiků 2. typu je inzulín používán méně často, a to ke zlepšení metabolické kompenzace, ačkoli vzhledem k obezitě s inzulínorezistencí je někdy dosažení přijatelné kompenzace i přes vysokou dávku obtížné.

Typickou akutní komplikací DM 2. typu je hyperosmolární neketoacidotické koma, kdy zbytková endogenní produkce inzulínu brání ketogenezi, ale není dostačující k zajištění normoglykémie. Rozvíjí se v průběhu dnů až týdnů a vyznačuje se výraznou dehydratací, kdy pacient je ohrožen až hypovolemickým šokem s hypoperfuzí ledvin, mozku a splachniku. Léčba spočívá v rehydrataci a podání inzulínu. (2)

Součástí léčby **gestačního diabetu** je vždy inzulinoterapie a dieta (275 sacharidů denně), popřípadě i mírná fyzická aktivita. (2)

Součástí léčby diabetu obecně je podrobná edukace pacienta, která má za úkol seznámit jej s vlastní povahou onemocnění, léčbou, selfmonitoringem, akutními a pozdními komplikacemi cukrovky (tabulka 3), hodnocením kompenzace DM. (22)

### ***1.7. Komplikace diabetu***

Tab. 3. Komplikace DM (22)

<p><b>I) AKUTNÍ KOMPLIKACE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypoglykémie</li><li>• Diabetická ketoacidóza</li><li>• Hyperglykemické ketacidotické koma</li></ul> <p><b>II) CHRONICKÉ KOMPLIKACE</b></p> <p>MIKROVASKULÁRNÍ</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Renální postižení</li><li>• Oční komplikace</li><li>• Neurologické komplikace</li></ul> <p>MAKROVASKUÁRNÍ</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- Kardiovaskulární komplikace
- Ischemická choroba DKK
- Ischemická choroba CN
- Syndrom diabetické nohy

Gastroenterologické komplikace

Postižení kostí a kloubů

Kožní projevy



## 2. Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie je typickou pozdní mikrovaskulární komplikací diabetes mellitus. Je to nejčastější onemocnění retinálních cév. (6)

### *2.1. Epidemiologie diabetické retinopatie*

DR patří mezi nejvýznamnější chronické komplikace diabetu, mezi nimiž (diabet. retinopatie, neuropatie a diabetická noha) je diabetická retinopatie zjištěna nejčastěji. V Evropě a USA představuje nejčastější příčinu slepoty u lidí do 65 let věku. (6)

Prevalence DR vzrůstá s dobou trvání diabetu, téměř u všech diabetiků 1. typu a u více než 60 % pacientů s diabetem 2. typu se po 20ti letech retinopatie objeví. (12) Prevalence DR je po 10 letech trvání DM 39%, po 20 letech trvání se prevalence pohybuje v rozmezí od 60 -80 %. Mezi rizikové faktory vzniku DR tedy patří kromě délky trvání DM a věku nemocných také špatná metabolická kompenzace DM (hyperglykémie/hodnota glykovaného hemoglobinu), hypertenze, dyslipidémie a obezita (6, 12)

**U pacientů s DM 1. typu** v době stanovení diagnózy cukrovky nebývá DR přítomna. Za raritní se považuje vznik DR dříve než po 5 letech trvání diabetu. Výskyt narůstá ve věku postpubertálním. Po pětiletém trvání cukrovky trpí postižením sítnice 17 % diabetiků 1. typu, po 15 letech výskyt vzrůstá na 98% a po dvaceti letech se vyskytuje již u 99 % diabetiků 1. typu.

Na rozdíl od diabetiků 1. typu bývá **u diabetiků 2. typu** DR přítomna již v době stanovení diagnózy. Po 5 letech trvání nemoci je DR přítomna u 25 - 40 % pacientů (vyšší hodnota pro inzulindependentní pacienty). Po 15 letech se pozoruje nárůst postižení sítnice u 58 -85 % diabetiků 2. typu. (23)

Antidiabetická léčba zlepšuje pacientům prognózu quod vitam, avšak vzniku mikrovaskulární angiopatie nezabrání.

Slepotou jsou v ČR postižena 3 % diabetiků (přes 2000 pacientů) (6)

## ***2.2. Patofyziologie diabetické retinopatie***

V patofyziologii DR hrají roli faktory genetické a metabolické. Nejdůležitější patologické agens DR představuje hyperglykémie. Za přímý důsledek dlouhodobé a opakované hyperglykémie lze označit neenzymovou glykaci proteinů, aktivaci polyolové-sorbitolové cesty metabolismu glukózy a akcentaci oxidačního stresu.

Nejznámější glykovanou sloučeninou s dlouhou životností je hemoglobin. Stanovením procentuálního zastoupení glykovaného hemoglobinu lze stanovit stupeň dlouhodobé kompenzace glykémie. Glykace proteinů v tkáních vede ke změně struktury bílkovin, tím k poruše jejich funkcí a podílejí se tak na komplikacích diabetu. (17, 23)

Následkem glykace kolagenu bazální membrány retinálních cév dochází k jejímu ztluštění. K podobným změnám dochází také v kolagenu vnitřní limitující membrány sítnice a sklivce. I v čočkových proteinech probíhá neenzymová glykace.

Důsledkem hyperglykémie je i aktivace patologických enzymatických procesů. Za fyziologické metabolické situace se glukóza přeměňuje na glukózu-6-fosfát a je dále metabolizována. Při hyperglykémii dochází k její přeměně i jinými cestami. Při tzv. polyolové-sorbitolové reakci se aldózoreduktázovým mechanismem glukóza přeměňuje na sorbitol a následně je oxidována na fruktózu. Aldózoreduktázová reakce má zřejmě vliv na ztluštění bazální membrány retinálních kapilár a také na hyperosmotický efekt v čočce, který vede k akomodačním potížím a možnému vzniku diabetické katarakty. V pericytech sítnice je velké množství aldózoreduktázových systémů.

Vysoké hladiny glukózy a oxidace glykovaných bílkovin vedou k zvýšenému množství volných kyslíkových radikálů (oxidační stres). To vede k destrukci strukturálních molekul jako jsou lipidy, proteiny a nukleové kyseliny. Následkem je poškození cévní stěny s okluzí a prosakováním. (17, 23 ,6, 10)

Chronická hyperglykémie se mimo jiné podílí na aktivaci systému renin – angiotenzin. U pacientů s proliferativní diabetickou retinopatií či makulárním edémem lze najít intraokulárně zvýšené hladiny angiotenzinu II. Angiotenzin zvyšuje propustnost kapilár a podporuje neovaskularizaci. (11)

Podkladem diabetické retinopatie je poškození drobných retinálních cév a kapilár (mikroangiopatie). Hyperglykémie způsobuje strukturální změny kapilární stěny a změny

hemoreologické, vedoucí k řadě dalších změn. Změny ve struktuře kapilární stěny zahrnují ztlustění kapilární bazální membrány a pokles počtu pericytů. Pericyty jsou buňky, které obklopují endotelové buňky sítnicových kapilár a spolutvoří stěnu cév. Poměr pericytu na endotelovou buňku ve zdravé sítnici je 1:1. U pacientů s diabetem dochází k poklesu a odumírání pericytů. To vede k poruše funkce endoteliálních buněk a k oslabení cévní stěny a její dilataci. Důsledkem je tvorba mikroaneurysmat. V pozdější době dochází k proliferaci endoteliálních buněk. V mikroaneurysmatech se hromadí fibrin a erytrocyty, až dojde k okluzi jejich lumen. (23)

Porucha cévní stěny má za následek poruchu hemoretinální bariéry. Objevuje se edém s hromaděním lipidů a bílkovin. Pokud dojde k úplnému porušení stěny mikroaneurysmat, vznikají intraretinální hemoragie. (23)

K strukturálním změnám přispívají také změny hemoreologické. Ty zahrnují pokles fibrinolýzy a zvýšenou viskozitu krve, zvýšenou agregační schopnost trombocytů a sníženou deformabilitu červených krvinek. (23)

Hemodynamické reologické a strukturální změny v sítnicové mikrocirkulaci vedou tedy k vzestupu kapilární permeability a k obliteraci kapilár. Vznikají oblasti kapilární neperfúze, které se u diabetiků 1. typu objevují nejčastěji ve střední periférii sítnice a u diabetiků 2. typu jsou lokalizovány zejména v oblasti zadního pólu oka. (6)

Objevují se abnormality žilního lumen a některé kapiláry se mohou přeměňovat v kolaterály tzv. intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA). Retinální hypoxie a ischemie vede k tvorbě angiogenních faktorů (např. insulin like growth factor – IGF, růstový hormon, fibroblast growth faktor) a dochází k novotvorbě cév (neovaskularizaci) v sítnici a podél zadní plochy sklivce. Fragilní stěna novotvořených cév má za následek další edém a krvácení. Neovaskularizaci doprovází tvorba fibrózní tkáně, postupně může docházet k její retrakci a trakční změně sklivce a sítnice. Významnou složku, která ovlivňuje DR, tvoří změny retinálního pigmentového epitelu (RPE) sítnice a neurodegenerativní změny nervových a gliálních retinálních buněk. Velký vliv na vznik kapilární neperfúze má pravděpodobně také leukostáza. (23)

Nejvýznamnější angiogenní faktor stimulující neovaskularizaci sítnice a poškozující permeabilitu hemoretinální bariéry je vaskulární endoteliální růstový faktor VEGF (vascular endothelial growth factor). Jeho zvýšená aktivita ve tkáních je stimulována

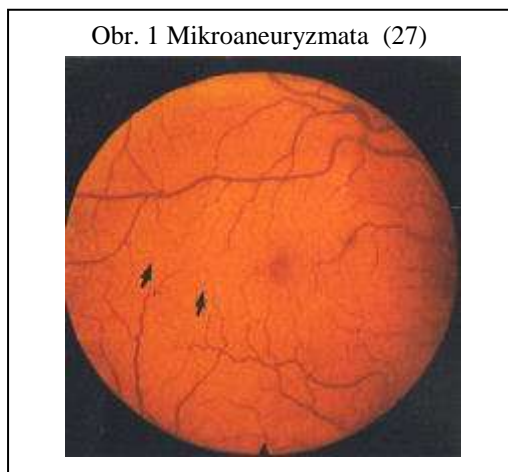
hypoxií a nachází se ve sklivci a v sítnici již u pacientů s minimální diabetickou retinopatií. Po ošetření laserovou koagulací sítnice koncentrace VEGF ve sklivci klesá. V současné době se v léčbě PDR a diabetického makulárního edému upírá pozornost zejména k vlivu intravitreálního podávání inhibitorů VEGF (monoklonální protilátky), z nichž velmi úspěšně používaný je u nás bevacizumab (Avastin), další možností je pak pegaptanimb (Macugen) nebo ranibizumab (Lucentis). (4)

### ***2.3. Klinická charakteristika diabetické retinopatie***

Klinické znaky diabetické retinopatie představují mikroaneuryzmata, retinální hemoragie, vatovitá ložiska, edém sítnice, tvrdá ložiska, bílé obliterované cévy, intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA) a flebopatie, neovaskularizace sítnice (NVS), neovaskularizace terče zrakového nervu (NVD), fibrózní tkáň. (23)

#### **2.3.1. Mikroaneuryzmata**

Mikroaneuryzmata (MA) sítnice jsou často prvním viditelným znakem DR.

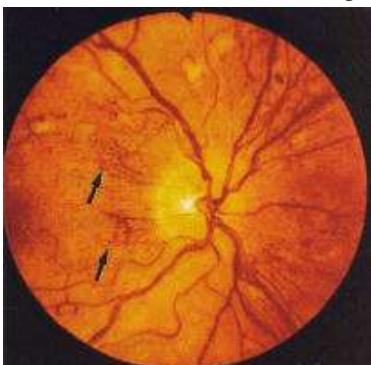


Jedná se o dilatace sítnicových kapilár. Při vyšetření očního pozadí se jeví jako červené tečky a velmi obtížně je lze odlišit od intraretinálních tečkovitých hemoragií. To umožňuje fluorescenční angiografie (FAG), při které se MA oproti hemoragiím plní kontrastním barvivem. (23)

#### **2.3.2. Retinální hemoragie**

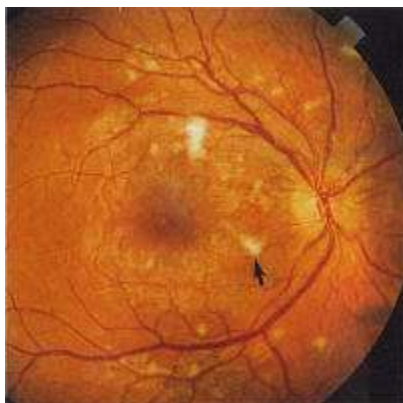
Retinální (intraretinální) hemoragie vznikají jako následek prasknutí MA či kapilár. Dle tvaru lze rozlišit tečkovité, plaménkovité a stříkancové hemoragie. (23)

Obr. 2. Plaménkové retinální hemoragie (27)



### 2.3.3. Vatovitá ložiska

Obr. 3. Vatovitá ložiska (27)



Vatovitá ložiska (vatovité exsudáty, měkké exsudáty) se podobají chomáčkům vaty a vznikají v důsledku arteriolárních okluzí ve vrstvě nervových vláken sítnice. (Obr.3) Mohou se také označovat jako ischemická ložiska, neboť jsou příznakem pokročilé ischemie. Na FAG odpovídají okrskům neperfuze. (23, 17)

### 2.3.4. Tvrdá ložiska

Obr. 4 Tvrdá ložiska (27)

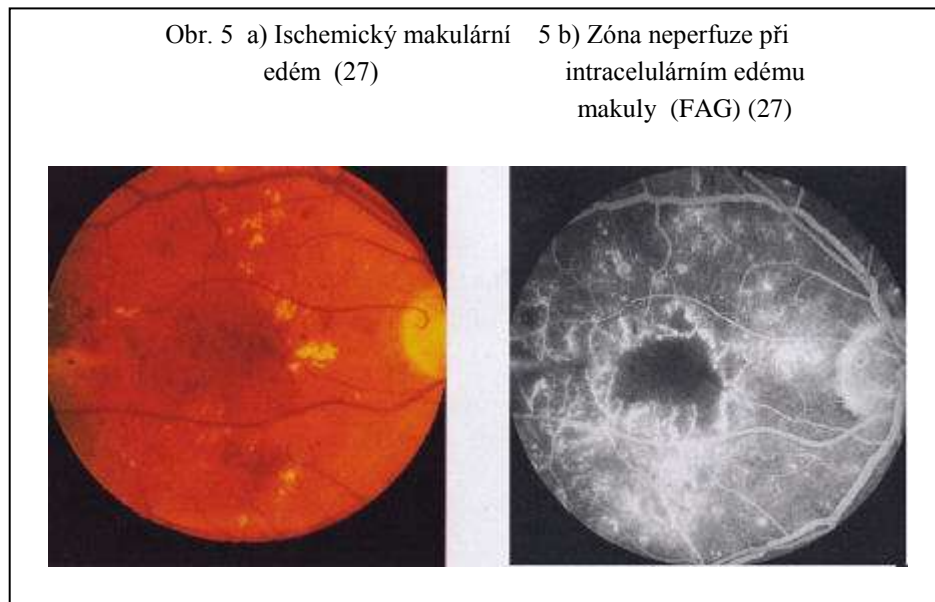


Tvrdá ložiska (tvrdé exsudáty) představují uloženiny lipidů a proteinů. Objevují se v oblastech prosakujících kapilár a MA. Představují jeden ze znaků klinicky významného makulárního edému (KSME). Mají žlutavý vzhled a jsou ponejvíce v oblasti zadního pólu a v makulární oblasti. (obr.4) (17, 23)

### 2.3.5. Edém sítnice

Vzniká jako následek porušení hematoretinální bariéry. Extracelulární edém sítnice vzniká s množícími se mikroaneurysmaty v důsledku narůstající permeability sítnicových kapilár. (obr. 6a,b). Vzniká-li v oblasti makuly, může dojít akumulací tekutiny ke vzniku klinicky patrných cyst – cystoidní makulární edém (CME). Tento se nejlépe detekuje biomikroskopicky a pomocí optické koherentní tomografie (OCT). (23, 10) Při FAG je pro něj charakteristický průsak barviva. (Obr. 6b)

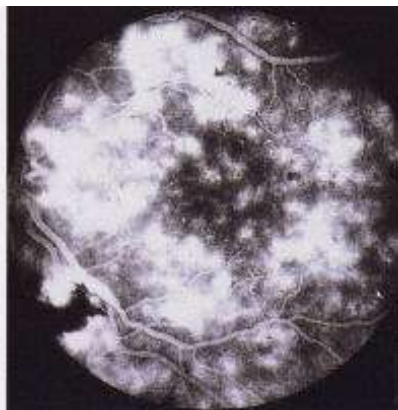
Při pokročilé ischemii sítnice již nevznikají vatovitá ložiska ale dochází k ischemickému edému ve vrstvě nervových vláken. Jedná se o edém intracelulární. Sítnice se jeví jako zašedlá, zakalená. (Obr. 5a). Při FAG se tento intracelulární edém jeví jako zóna neperfuze. (Obr. 5b)



Obr. 6 a) Difuzní makulární edém (27)



6 b) Průsak fluoresceinu při extracelulárním edému makuly. (FAG) (27)



Obr. 7 Bílé obliterated cévy (27)



### 2.3.6. Bílé obliterated cévy

Bílé obliterated cévy se jeví jako tenké bílé proužky. Jedná se o uzavřené cévní lumen a okolní sítnice je ischemická. (Obr. 7) (23)

### 2.3.7. Flebopatie

K prvním příznakům DR následkem nižšího tonusu cévní stěny patří dilatace žil.

Dalšími žilními abnormalitami při pokračujícím poškození sítnice se řadí vény vzhledu korálků a řetízků (Obr. 8), omega kličky (Obr. 9). K žilním abnormalitám se řadí i IRMA. Tyto změny jsou spojeny s narůstající neperfuzí a ischemií sítnice. (23, 10)

Obr. 8 Korálkovitý vzhled žil (27)



Obr. 9 Omega klička (27)



### 2.3.8. Intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA)

Obr. 10 IRMA (27)



Jedná se o pojem, který vyjadřuje obecně patologicky změněnou kapilární síť. Jde o dilatované kapiláry, které jsou novými kolaterálami v oblastech neperfuze. (Obr.10) Jsou známkou těžké NPDR s vysokým rizikem progresu do proliferativní DR. Někdy je obtížné je rozlišit od jemných sítnicových neovaskularizací. To umožní FAG, kde IRMA nesáknou. (17, 23)

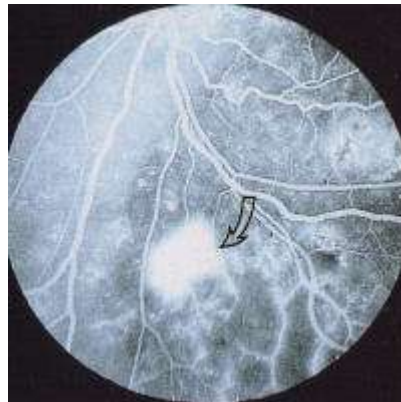
### 2.3.9. Neovaskularizace sítnice (NVS) a terče zrakového nervu (NVD)

Vlivem ischemie a následné hypoxie dochází ke stimulaci vasoaktivních látek a k novotvorbě cév. Novotvořené cévy vycházejí z vén. Jsou patologicky propustné a fragilní a jejich vznik může být zdrojem krvácení (Obr. 13), hemoftalmu, a může být spojen s následnou retrakcí doprovodné fibrovaskulární tkáně. (23,10) Neovaskularizace disku



zrakového nervu je příznakem velmi těžké ischemie sítnice (nejméně  $\frac{1}{4}$  plochy sítnice).  
(23) (Obr. 11,12) Na FAG neovaskularizace v časně fázi silně prosakují. (Obr. 11b)

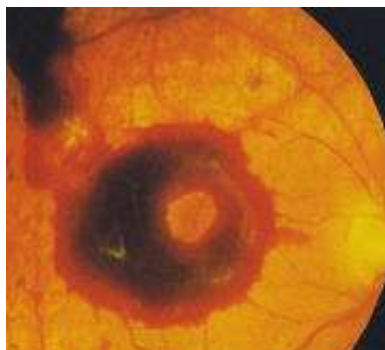
Obr. 11 a) Neovaskularizace sítnice (27)    11 b) Průsak z novotvořených cév při FAG (27)



Obr. 12 Pokročilá neovaskularizace disku zrakového nervu (27)



Obr. 13 Preretinální hemoragie (27)



### 2.3.10. Fibrózní tkáň

Obr. 14 Fibroprodukce (27)



Neovaskularizace je často doprovázena fibroprodukcí. Fibrózní tkáň má tendenci se retrahovat a může být zdrojem trakční amoce (odchlípení) sítnice. Dále mohou v sítnici vznikat trhliny a vznikat tzv. trakčně-regmatogenní odchlípení sítnice. (23)

## 2.4. Klasifikace diabetické retinopatie

Klasifikace diabetické retinopatie je stanovena **dle dynamiky změn sítnice**.

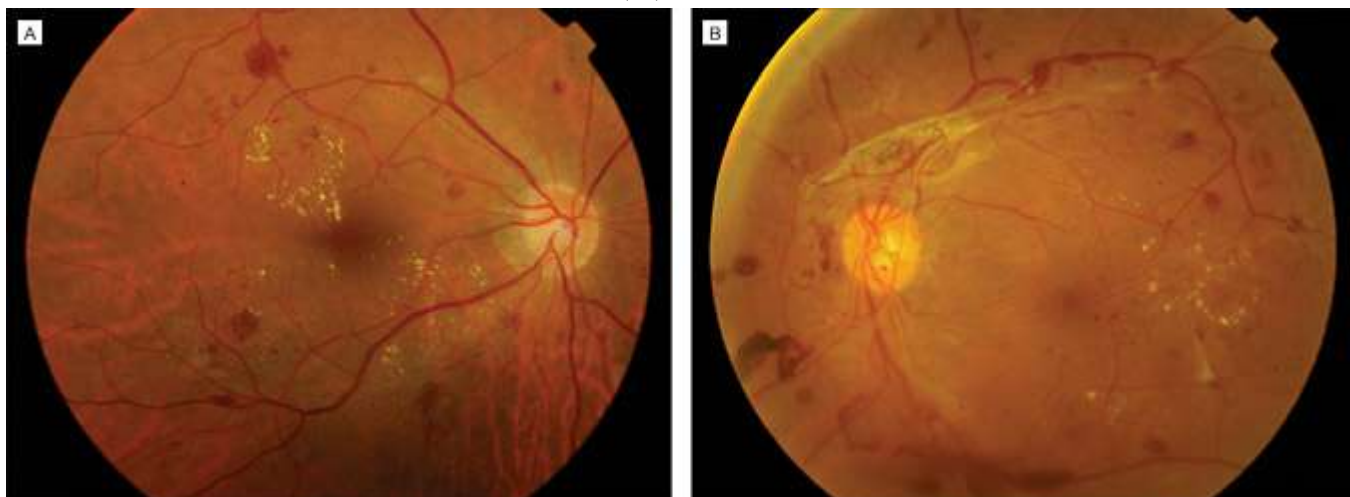
Základní klinická stadia a formy diabetické retinopatie jsou – **neproliferativní (NPDR)** a **proliferativní (PDR)** a dále rozlišujeme zda je či není přítomna **diabetická makulopatie (DMP)**. (23)

Počínající stadium neproliferativní DR je charakterizováno mikroaneurysmaty a retinálními hemoragiemi (obr. 15a). Pokračující kapilární neperfuze je spojena s rozvojem měkkých exsudátů, řetízkatění vén a intraretinálními mikrovaskulárními abnormalitami.

S další retinální ischemií se rozvíjí obraz proliferativní diabetické retinopatie charakterizovaný novotvorbou cév na povrchu sítnice a oblasti terče zrakového nervu. (Obr 15b). Abnormální novotvořené cévy mohou být zdrojem rozsáhlého sklivcového krvácení, následné fibrózy a trakčního ochlípění sítnice. Diabetická makulopatie charakterizovaná diabetickým makulárním edémem (DME) se může objevit v kterémkoliv stádiu diabetické

retinopatie. Je charakterizován zvýšenou vaskulární permeabilitou a přítomností tvrdých exsudátů v centrální části sítnice (obr. 15 a, obr. 5, 6). Diabetická makulopatie bývá nejčastější příčinou poklesu vidění u pacientů s diabetem. (12)

Obr. 15 (12)



A – Středně těžká neproliferativní diabetická retinopatie s mikroaneurysmaty, retinálním krvácením a makulárním edémem, charakterizovaným zvýšením vaskulární permeability a depozity tvrdých exsudátů v centrální části sítnice.

B – Proliferativní diabetická retinopatie s novotvorbou cév a fibrózními trakčními pruhy v oblasti terče zrakového nervu.

#### 2.4.1. Neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR)

- **Pouze mikroaneuryzmata - žádné sítnicové léze kromě MA**
- **Mírná (lehká, počínající) NPDR (4-0-0) – MA, sítnicové hemorhagie, tvrdé exsudáty**
- **Střední NPDR (4-1-0) – mírná NPDR + vatovitá ložiska nebo IRMA**
- **Těžká NPDR (4-2-1) – MA a hemorhagie ve 4 kvadrantech nebo segmentech vén ve 2 kvadrantech nebo střední IRMA v 1 kvadrantu**

- **Velmi těžká NPDR (4-4-4) – dva nebo více rysů uvedených výše**

Čísla v závorkách představují počet kvadrantů sítnice, ve kterých jsou přítomny klinicky charakteristické znaky uzávěru kapilár ( hemoragie + mikroaneuryzmata + flebopatie + IRMA ). (10, 23, 7)

#### **2.4.2. Proliferativní diabetická retinopatie (PDR)**

- **PDR bez vysokého rizika – neovaskularizace nebo fibrózní proliferace nebo preretinální krvácení**
- **PDR s vysokým rizikem – rozsáhlé NVD, NVD + preretinální krvácení nebo NVE + preretinální krvácení**
- **Pokročilá PDR – rozsáhlé a recidivující preretinální a sklivcové hemorhagie, masivní preretinální fibroproliferace, odchlípení sítnice, rubeóza duhovky**

Pro proliferativní DR jsou charakteristické neovaskularizace sítnice (NVS) a neovaskularizace disku zrakového nervu (NVD), fibrózní tkáň, retrovitreální hemoragie, sklivcové hemoragie, trakční odchlípení sítnice, + další typické nálezy pro NPDR (IRMA, tvrdá, vatovitá ložiska, plaménkovité a stříkancové hemoragie, flebopatie, MA a tečkovité hemoragie)

Do obrazu vysoce rizikové PDR patří NVD v 1/4 - 1/3 terče zrakového nervu a/nebo NVS rozsahu nejméně 1/4 plochy papily s preretinálním nebo sklivcovým krvácením a neovaskularizací duhovky.

Pozdní komplikace PDR jsou neovaskularizace duhovky (rubeóza duhovky) a neovaskulární glaukom, nitrooční krvácení, makulární trakce, trakční nebo trakčně-regmatogenní odchlípení sítnice. (7, 10, 23)

### **2.4.3. Diabetická makulopatie (DMP)**

DMP je u diabetiků hlavní příčinou praktické slepoty. Má řadu podob, z nich pouze některé jsou indikovány k laserovému ošetření.

#### **2.4.3.1. Fokální edém**

Vzniká prosakováním z mikroaneuryzmat a sítnicových cév. Je pro něj typické ztlustění sítnice a tvrdá ložiska v oblasti makuly. Pokles vidění nastává při zasažení foveolární oblasti, a proto, že fovea zprvu nebývá ještě postižena, bývá makulopatie zpočátku asymptomatická.

#### **2.4.3.2. Difúzní edém**

- exsudativní edém (obr. 6)
- ischemická makulopatie (obr. 5)
- smíšená makulopatie (kombinace obou mechanismů)

Z hlediska klinické významnosti se rozlišuje:

Subklinický makulární edém

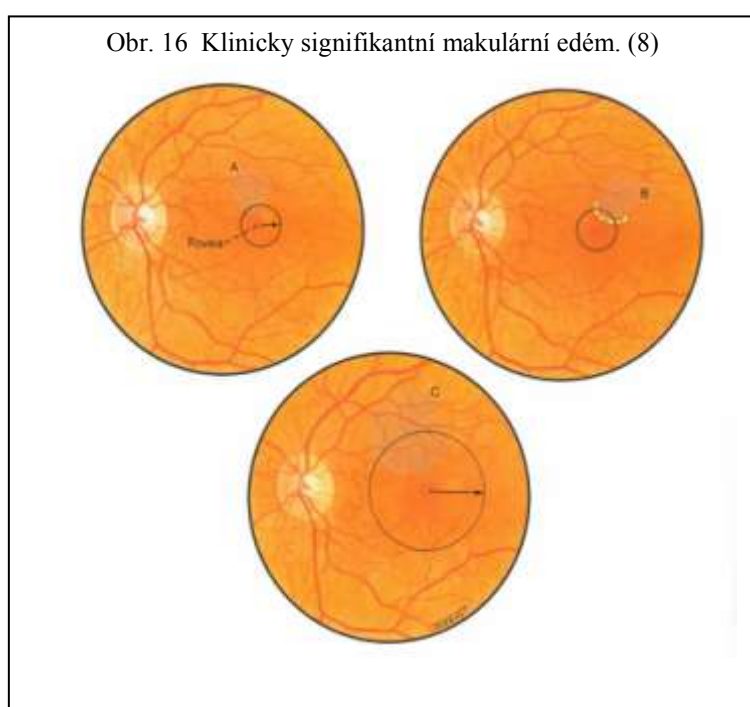
Klinicky nesignifikantní makulární edém

**Klinicky signifikantní makulární edém (KSME)** (obr. 16) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) používá tento jednoznačně definovaný výraz pro zdůraznění makulárního edému, který bezprostředně ohrožuje foveolu a centrální zrakovou ostrost. Tento stav vyžaduje neprodlenou laserovou koagulaci. (24) Je to makulopatie, která splňuje jedno z následujících klasifikačních kritérií:

A) Edém sítnice rozsahu alespoň 500  $\mu\text{m}$ , ve vzdálenosti do 500  $\mu\text{m}$  od středu makuly či blíže

B) Tvrdá ložiska dosahující 500  $\mu\text{m}$  do centra makuly nebo blíže spojená se ztluštěním okolní sítnice (ztluštění může být mimo limit 500  $\mu\text{m}$  od centra)

C) Edém sítnice (ztluštění sítnice) rozsahu nejméně 1 PD (1500  $\mu\text{m}$ ) umístěné ve vzdálenosti 1 PD od centra makuly nebo blíže (23)



Obr. 16  
Klinicky signifikantní  
makulární edém (KSME)

### ***2.5. Prevence vzniku a progresu diabetické retinopatie***

Úspěšný management diabetické retinopatie závisí zejména na její prevenci a optimální kontrole diabetu (17). V prevenci vzniku a progresu diabetické retinopatie hraje roli komplexní mezioborová spolupráce diabetologů, internistů, praktických lékařů a oftalmologů. (6)

Diabetolog a internista se ve vztahu k prevenci a stabilizaci diabetické retinopatie podílí na udržení dlouhodobé normoglykémie, léčbě a kompenzaci vysokého krevního tlaku a kontrole dyslipidémie. (24) Dlouhodobá kompenzace diabetu s udržením normoglykemických krevních hladin a kontrola hypertenze zůstávají základním pilířem primární prevence diabetické retinopatie (20).

Primární prevence zahrnující tedy dlouhodobou kontrolu hladiny krevního cukru a krevního tlaku může snížit incidenci diabetické retinopatie. Sekundární prevence, která zahrnuje laserovou fotokoagulaci sítnice, umožní zabránit další progresi již vzniklé diabetické retinopatie a zabránit tak zhoršení a ztrátě zraku. (12)

Komplexní léčebně preventivní postupy dokáží redukovat riziko ztráty zraku o více než 90 % a zahrnují:

- normalizaci hyperglykémie a hypertenze
- aktivní screening diabetické retinopatie
- specializovanou oftalmologickou léčbu (24)

### **2.5.1. Normalizace glykémie a krevního tlaku**

Řada randomizovaných klinických studií dokladuje, že existuje velmi úzký vztah mezi hladinou glykovaného hemoglobinu (HbA1c) a incidencí diabetické retinopatie, a že intenzifikovaný režim léčby diabetu snižuje riziko vzniku i progresu diabetické retinopatie. (12, 14) (Tab. 4)

Studie DCCT (Diabetic control and complications) provedená v letech 1983 – 1993 sledovala 1441 náhodně vybraných pacientů s DM 1. typu po dobu 6,5 roků. Porovnávala výsledky léčby intenzifikovanou inzulínovou terapií s konvenční inzulínovou terapií. Prokázala, že intenzifikovaná léčba diabetu vede k lepší metabolické kompenzaci DM (median HbA1c 7,2 % versus 9,1%) a snižuje riziko vzniku a rozvoje mikrovaskulárních komplikací (snížení incidence DR o 76% a snížení progresu DR o 54 %) ve srovnání s konvenční terapií diabetu. (12,14) Prodloužené sledování pacientů studie DCCT - tzv.čtyřletá nadstavbová meta-analytická studie EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications)/DCCT, ) při které bylo sledováno 1375 s původních 1441 pacientů DCCT také doporučuje časný intenzifikovaný režim u diabetiků 1. typu. (17, 14)

Prokázala, že lepší metabolická kompenzace dokáže snížit riziko nejen mikrovaskulárních ale také makrovaskulárních komplikací DM. (12, 14)

Studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) potvrdila podobné výsledky u DM 2. typu.. UKPDS představila výsledky 10-ti letého sledování recentních diabetiků 2. typu a prokázala pozitivní vliv lepší metabolické kompenzace při dosaženém rozdílu 0,9 % HbA1c mezi intenzivně a konvenčně léčenými pacienty (pomocí inzulínu, sulfonylurey a metforminu) na snížení mikrovaskulárních komplikací. ( Tab. 4). (12, 14)



Tab. 4 Randomizované kontrolované klinické studie hodnotící roli glykemické kontroly v prevenci vzniku a progresu diabetické retinopatie (12)

Zdroj	Počet pacientů	Typ diabetu	Léčba	Délka sledování	Výsledky
DCCT	1441	DM 1 typu (726 bez DR, 715 s lehkou/středně těžkou NPDR)	Intenzifikované režim léčby DM vs. klasická léčba	6,5 roků	Medián HbA1c 7,2% vs 9,1% (P<.001) S intenzifikovanou léčbou DM 76% snížení rizika vzniku DR (95% CI, 62-85%); 54% pokles rizika progresu DR (95% CI, 39-66%), 23% snížení rizika vzniku makulopatie (a), 47% snížení rizika těžké NPDR/PDR, 51% snížení rizika potřeby laserové fotokoagulace kvůli makulárním edému nebo PDR.
UKPDS	3867	Nově diagnostikovaná s DM 2. typu	Intenzifikovaný režim (sulfonylurea, inzulín, metformin) k dosažení glykémie < 6mmo/l) vs klasická léčba (k dosažení glykémie < 15 mmo/l)	10 roků	Průměrný HbA1c 7% vs 7,9%. Intenzifikovaný režim snížil riziko mikrovaskulárních komplikací o 25% (95% CI, 7-40%), 29% snížení rizika potřeby laserové fotokoagulace sítnice, 17% snížení progresu DR, 23% snížení rizika krvácení do sklivce (a), 16 % snížení slepoty (a).
Kumamoto Study 2000	110	Japonci s DM 2 typu (55 bez DR, 55 s NPDR)	Intenzifikovaná vs klasická léčba	8	Průměrný HbA1c 7,2% vs 9,4 %, 32 snížení vzniku DR, 32 % snížení progresu DR

DCCT – Diabetes Control and Complications Trial

DM – diabetes mellitus

DR – Diabetická retinopatie

HbA1c – glykovaný hemoglobin

NPDR – neproliferativní diabetická retinopatie

PDR – proliferativní diabetická retinopatie

UKPDS – United Kingdom Prospective Study

a- efekt nebyl statisticky významný

Za bezpečnou hladinu glykémie je považována taková, která se blíží hladinám normoglykemickým. Oftalmologové považují za jednoznačně nebezpečnou hladinu dlouhodobé glykémie co se týká prevence DR hladinu vyšší než 10 mmol/l . (17) V rámci prevence DR oftalmologové považují za optimální hladinu HbA1c do 8,0 % a hladinu nižší

než 10 % za přijatelnou. (17) Tabulka 5 znázorňuje hodnocení cílových hodnot kompenzace DM dle standardů České diabetologické společnosti. (14)

Tab. 5 Dosahování cílových hodnot kompenzace DM – dle standardů ČDS (České diabetologické společnosti) 2004 (14)

	Výborná	uspokojivá	Neuspokojivá
Glykémie na lačno (mmol/l)	4,0 - 6,0	6,0 – 7,0	> 7,0
Glykémie po jídle (mmol/l)	5,0 - 7,5	7,5 – 9,0	> 9,0
HbA1c (%)			
s kalibrací na DCCT	< 6,5	6,5 - 7,5	> 7,5
s kalibrací na IFCC	< 4,5	4,5 – 6,5	> 6,0

DCCT - Diabetes Control and Complications Trial

IFCC - standardizace na základě celosvětově platného referenčního systému International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

HbA1c – glykovaný hemoglobin

Při zahájení intenzifikovaného režimu a rychlém zlepšení kompenzace diabetu může dojít k tzv. **syndromu časného normoglykemického zhoršení ( Early worsening syndrom)**, spočívajícím ve zhoršení stávající retinopatie. Předpokládá se nárůst růstových faktorů, vznik ischemie a edému. Této komplikaci lze však předejít pozvolnější kompenzací, nebo včasnou laserovou koagulací. Tento syndrom se může objevit u obou typů diabetu a rozvíjí se přibližně během pěti měsíců. Důležitou informaci v možnosti predikce rozvoje diabetické retinopatie nám tedy poskytují především hladiny glykovaného hemoglobinu. (32)

Kromě dlouhodobé kompenzace glykémie je důležité sledování i dalších parametrů. Jedná se zejména o kontrolu krevního tlaku a hladiny lipidů. (17, 14)

Studie WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy) prokázala vliv úspěšné kompenzace systémové hypertenze na snížení progresy DR u pacientů s DM 1. typu. V této studii se také potvrdilo, že zvýšená hladina triglyceridů

zhoršuje progresi DR. (23) Studie UKPDS také potvrdila, že intenzivní kontrola TK snižuje všechny komplikace diabetu 2. typu a mikrovaskulární komplikace DM snižuje o 37 %. (14)

Tab 6. uvádí souhrnně a zjednodušeně základní cíle léčby nemocných s diabetem, jejichž dosažení dle doporučení České diabetologické a České vitreoretinální společnosti přispívá k prevenci a stabilizaci diabetické retinopatie a dalších mikro i makro vaskulárních komplikací diabetu. (24)

Tab. 6 Cíle léčby DM ve vztahu k prevenci a stabilizaci DR

Glykémie na lačno (mmol/l)	< 6,5
Glykémie po jídle (mmol/l)	< 9,0
HbA <sub>1c</sub> (%)	< 7,0
Systolický tlak (mmHg)	< 130
Diastolický tlak (mmHg)	< 85
Celkový cholesterol (mmol/l)	< 5,0
LDL cholesterol (mmol/l)	< 3,0
Triacylglycerolu (mmol/l)	< 2,0
HDL cholesterol (mmol/l)	< 1,0

NEKOUŘIT !

### 2.5.2. Screening diabetické retinopatie

Dle současného doporučení (19) je u asymptomatických osob indikován screening z hlediska diabetologického u těchto osob:

1. 1x/2 roky všichni nad 45 let
2. 1x/rok u osob s těmito riziky:
  - a) nadváha a obezita (BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>)
  - b) DM v rodinné anamnéze (rodiče, sourozenci, děti)
  - c) porod plodu nad 4,5 kg či výskyt gestačního diabetu
  - d) hypertenze (TK > 140/90)

e) dyslipoproteinémie (Triglyceridy > 2,8 mmol/l, nebo HDL cholesterol < 0,9 mmol/l)

f) pozitivní oGTT – porušená glukózová tolerance (nalačno glykémie 6,1 - 6,9 mmol/l po 120 min 7,8 - 11 mmol/l)

Tito pacienti mají tedy teoreticky velmi dobře zajištěn screening z hlediska záchyty diabetu. Není zcela jasné, zda by tyto rizikové pacienti měli být také preventivně vyšetřováni i z hlediska oftalmologického. (19)

V klinické praxi se dle českých i celoevropských standardních postupů provádí vyšetření očního pozadí v rozkapání bezprostředně po diagnostikování diabetu 1. nebo 2. typu.

V roce 2002 byla dokončena rozsáhlá americká studie Diabetes Prevention Program (DPP). Byla prokázána a potvrzena závislost progresu diabetické retinopatie na průměrných hladinách glykovaného hemoglobinu a prokázala se jasná závislost progresu retinopatie na krevním tlaku. Tato studie také upozornila na velmi důležité brzké sledování všech rizikových faktorů mikroangiopatie a za rizikový faktor označuje také již pouze lehce zvýšené hladiny glykémie, které do současné doby nebyly za rizikové považovány. (19) Již u 12% pacientů s DM 2. typu je v době stanovení diagnózy diabetu diabetická retinopatie přítomna.

Je tedy otázkou zda přehodnotit screeningové standardy a zařadit k prvotnímu vyšetření očního pozadí také pacienty s podezřením na poruchu glukózové homeostázy. (19)

Screening diabetické retinopatie spočívá v časném rozpoznání diabetické retinopatie, tedy ještě před vznikem symptomů. (6) Brzké rozpoznání sítnicových změn je hlavním aspektem prevence ztráty zraku na podkladě diabetické retinopatie. (7) Úspěšný screening umožní včas a okamžitě zařadit pacienty s diabetem do preventivně-léčebného režimu a pravidelné celoživotní sledování s možností včasné laserové terapie diabetické retinopatie. (6)

### 2.5.2.1. Metody screeningu a diagnostiky diabetické retinopatie

Diagnostické metody záchytu oftalmologických komplikací diabetu zahrnují biomikroskopické vyšetření předního a zadního segmentu oka na šterbinové lampě, oftalmoskopie, fotografie předního segmentu a očního pozadí v bílém nebo bezčerveném (red-free) osvětlení, fluorescenční angiografii, standardizovanou fotografii očního pozadí, oční ultrazvukové vyšetření – ultrasonografie (USG) a optickou koherentní tomografii (OCT). Vyšetření očního pozadí je prováděno po dilataci zornic (v arteficiální mydriáze). (6)

O optimální diagnostické metodě DR v České Republice se v rámci periodického screeningu stále diskutuje. (7)

Projekt Americké oftalmologické akademie nazvaný Diabetes 2000 navrhuje používat pro screening DR oftalmoskopii i barevnou fotografii fundu. Nepřímou oftalmoskopií je možné stereoskopicky vyšetřit oční pozadí i u pacienta s částečně zkalenými optickými médii. Přímá oftalmoskopie je však obecně považována za nevhodnou pro screening DR.

Česká diabetologická společnost spolu s Českou vitreoretinální společností považuje za nejvhodnější metodu screeningu diabetické retinopatie biomikroskopické vyšetření na šterbinové lampě. Považuje jej za dostatečné k diagnostice ztluštění retiny v její centrální části, neovaskularizací terče zrakového nervu i jinde na sítnici a vhodnou také k hodnocení stavu sklivce a vitreoretinálního rozhraní. Doporučují toto vyšetření i u pacientů s šedým zákalem. (24)

V USA i řadě evropských zemích byly představeny screeningové programy s cílem snížit náklady spojené s léčbou diabetické retinopatie, nejčastěji s využitím telemedicíny. V USA představil dr. Smolek ve státě Luisiana, New Orleans, z Očního Univerzitního centra, metodu automatického prescreeningu diabetické retinopatie. Automatizovaný prescreening je založený na vyšetření nonmydriatickou fundus kamerou, která pomocí speciálního softwaru automaticky analyzuje vytvořený obraz. Autor věří v masové využití této metody a přepokládá umístění v ambulancích praktických lékařů, diabetologů a optik. Pilotní studie zahrnující 11 pacientů se zrak ohrožující diabetickou retinopatií a 130 pacientů v kontrolní skupině prokázala 91% senzitivitu, 99% specifitu a 98% přesnost této metody. (13)

### *Biomikroskopické vyšetření*

Biomikroskopické vyšetření předního segmentu na štěrbinové lampě se provádí ještě před farmakologickou dilatací zornice. Oční lékaři se zaměřují na možné neovaskularizace duhovky. Poté se pomocí 2,5 % fenylefrinu (sympatomimetikum) a 1% tropicamidu (parasympatolytikum) zajistí arteficiální mydriáza a následují vyšetření zadního segmentu oka. (oční pozadí, sklivec, vitreoretinální rozhraní). K vyšetření se používá speciální asférické čočky o síle 90 dioptrií (Volk) (obr. 17) nebo dalších bezkontaktních nebo kontaktních čoček. (Obr. 18)

Obr. 17 Biomikroskopické vyšetření zadního segmentu s bezkontaktní čočkou Volk 90 dioptrií. (26)



Obr. 18. Čočky k biomikroskopickému vyšetření fundu (10)



## *Oftalmoskopie*

Přímá oftalmoskopie je považována pro screening DR za nevhodnou. (6)

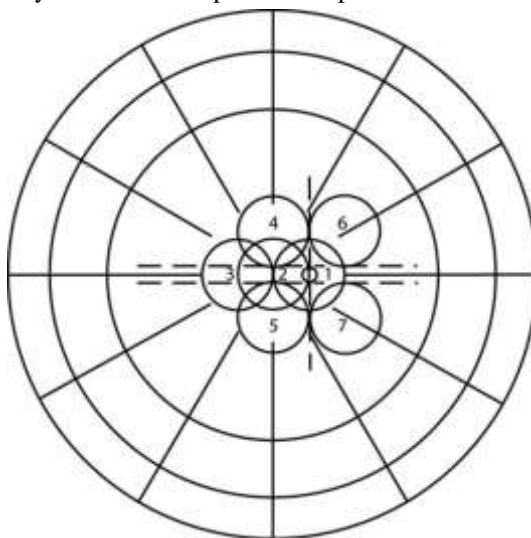
### *Standardizovaná fotografie očního pozadí případně stereofotografie.*

Standardizované fotografie slouží k detekci jemných počínajících neovaskularizací a k využití pro telemedicínu. Oftalmolog snímkuje v 7 standardních polích (Obr. 19)

Americká oftalmologická akademie (AAO) prováděla hodnocení vyšetřovacích technologií, které využívají nonmydriatické systémy a jednopolové fotografie pro screening DR. Digitální fotografie se dají zaslat telemetricky do hodnotícího centra a dále se pokračuje dle jeho doporučení. Metoda je pro pacienta jednoduchá, šetrná a nezátěžující. Tato metoda je méně citlivá (61-90%) než ideální stereoskopická fotografie. Ve studii (HTBS-Heath Technology Board for Scotland) autoři na 1200 pacientech srovnávali screening biomikroskopii a digitálních fotografií v mydriáze nebo bez mydriázy a dospěli k závěru, že digitální fotografie pomocí nemydriatických kamer umožňuje dostatečně přesný screening DR. V žádném případě by však metoda teleoftalmologie neměla nahrazovat komplexní oční vyšetření. (6, 10)

Obr. 19

Sedm standardních polí pro fotografování fundu (pravé oko): pole 1 je centrováno na papilu, pole 2 na makulu, pole 3 je temporálně od makuly tak, že jeho nazální okraj prochází středem makuly, pole 4-7 jsou tangenciální k vertikále procházející středem papily a k horizontálám procházejícím jeho horním a dolním okrajem (podle Diabetic Retinopathy Research Group. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1981, 21, p. 210) (10)



### *Fluorescenční angiografie*

Fluorescenční metoda (FAG) je metodou doplňující a pro praktické účely aktivního záchytu diabetické retinopatie a rutinní vyšetřovací postupy se nedoporučuje. K diagnostice diabetické retinopatie nebo makulopatie není potřebná. Bývá indikována ke zjištění rozsahu kapilární neperfúze, k diagnostice jemných neovaskularizací nebo ke zhodnocení nevysvětlitelného poklesu zrakové ostrosti.(Tab.7) Provádí se před plánovanou laserovou koagulací.

FAG je invazivní vyšetření, které zobrazuje cévní řečiště sítnice a cévnatky. (Obr. 20) Před FAG se nitrožilně aplikuje sodná sůl fluoresceinu (kontrastní látka) a následuje sekvence fotografií retiny s použitím vhodných excitačních a bariérových filtrů kamery. Následkem diabetické retinopatie dochází k porušení vnitřní hemoretinální bariéry (endotel retinálních cév) nebo zevní hemoretinální bariéry (retinální pigmentový epitel) a to vede k průsaku fluoresceinu. (23) Fluorescein sáknou porušenou cévní stěnou v oblasti mikroaneurysmat a neovaskularizací, hromadí se v místech edému. Naproti tomu náplň kontrastní látky chybí v oblastech kapilární neperfúze sítnice. (obr. 5,6)

Tab 7. Biomikroskopický nález, který je indikací k provedení fluorescenční angiografie:

- |                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Klinicky signifikantní makulární edém</li><li>2. Středně pokročilá / pokročilá NPDR</li><li>3. PDR</li><li>4. počínající rubeózy duhovky</li><li>5. přetrvávání edému po laserové terapii</li></ol> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

NPDR – neproliferativní diabetická retinopatie

PDR – proliferativní diabetická retinopatie

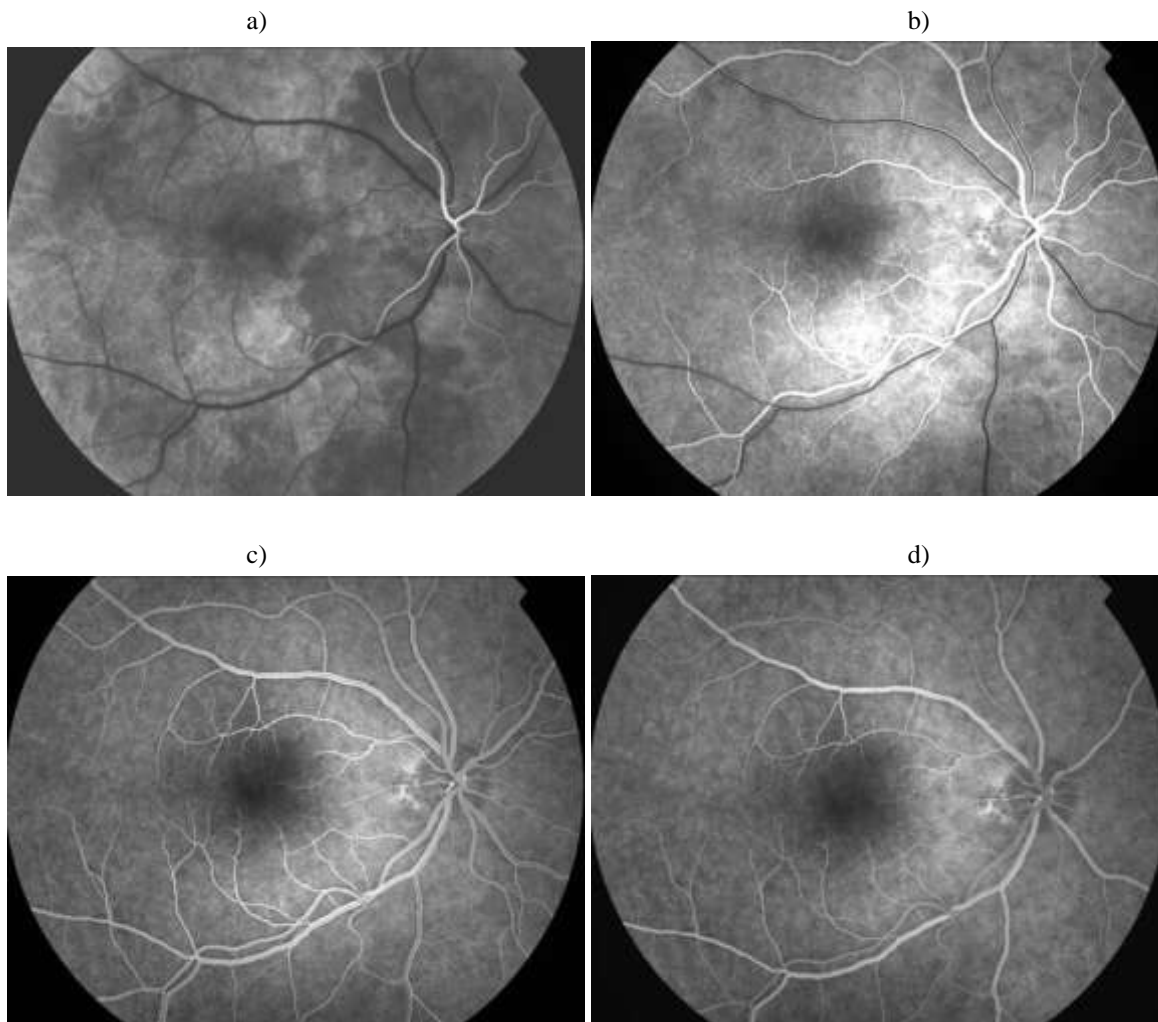


Obr. 20 Normální fluorescenční angiografie (10)

a) arteriální fáze, skvrnitá fluorescence choriokapilaris

b) retinální kapilární tranzitní fáze

c) retinální arteriovenózní fáze, laminární uspořádání barviva v retinálních vénách, plnění arteriol a venul je rovnoměrné, d) recirkulační fáze, vény téměř homogenně zbarveny, klesá náplň arteriol



### *Ultrasonografie*

Ultrasonografie je pomocná vyšetřovací metoda, zejména cenná při neprůhlednosti optických médií, což znemožňuje vyšetření očního pozadí biomikroskopií. (např. hemoftalmus – krvácení do sklivce, zkalení rohovky, čočky, okluze zornice). Nejčastěji se používá B scan, který vytváří dvojrozměrný obraz vyšetřované oblasti ve škále šedi. Umožňuje rozpoznat odchlípení sítnice, masivní hemoragie či zákaly sklivce. (23) (Obr. 21)

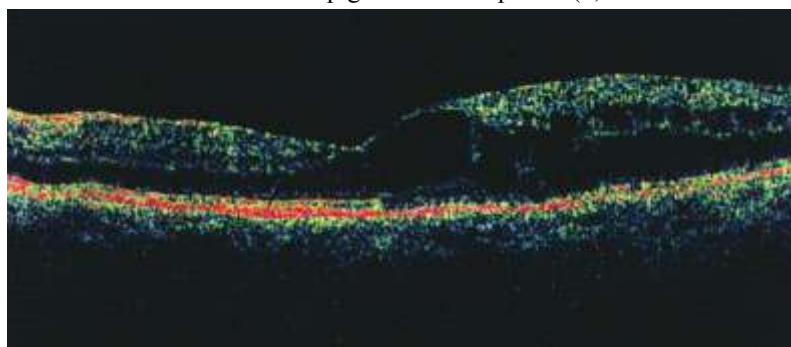
Obr. 21. Ultrasonografie – retrovitreální krvácení, vitreoretinální adheze k papile zrakového nervu (šipka) (6)



### *Optická koherentní tomografie*

Optická koherentní tomografie (OCT) je bezkontaktní, neinvazivní metoda, která využívá computerového zpracování skenovaného optického řezu jednotlivými strukturami sítnice. Pracuje s infračerveným světlem 843 nm. Vytváří dvojrozměrný, u spektrálních OCT i trojrozměrný barevný řez s rozlišovací schopností kolem 10  $\mu\text{m}$ . U DR se využívá k identifikaci a kvantifikaci diabetického makulárního edému. (23, 6, 10) (Obr. 22)

Obr. 22. Optická koherentní tomografie u diabetické makulopatie, cystický makulární edém, změny retinálního pigmentového epitelu (6)



### **2.5.2.2. Časový plán očního vyšetřování diabetiků**

Pravidelné vyšetřování fundu je velmi důležitou součástí primární a sekundární prevence DR. Diabetologové jsou tedy velmi důležitou složkou v léčebně preventivní péči nejen tím, že zajišťují edukaci pacienta a terapii systémových faktorů ( hyperglykémie, hypertenze, dyslipidémie, diabetické retinopatie, anémie), ale také tím, že doporučují

pacienta s diabetem k pravidelným oftalmologickým prohlídkám. Oční lékař je pak odpovědný za včasnou diagnostiku diabetické retinopatie, eviduje pacienty s diabetickou retinopatií i bez ní a zve pacienty k pravidelným periodickým prohlídkám. (6, 24) Diabetolog pacienta s DM bez DR doporučuje k očnímu vyšetření minimálně 1x za rok. Oftalmolog se podílí na aktivním screeningu u dětí s DM od 10 let a u dospělých pacientů s DM 1. a 2. typu ihned po stanovení diagnózy.

Intenzita očních kontrolních vyšetření je u pacientů s již diagnostikovanou diabetickou retinopatií vyšší, a to po 3 až 6 měsících a řídí se stupněm DR.

Existují doporučené postupy a doporučené termíny očních kontrol u pacientů s DR.

Je důležité zmínit, že je třeba řídit se individuálním stavem každého diabetika a měnit časový plán vyšetření dle jeho aktuálního stavu (17) (Tab.8)

Tab. 8

Doporučený interval očních kontrol pacientů s diabetickou retinopatií dle Valešové a Hycla (23):

Mírná NPDR	každých 6 – 9 měsíců
Středně pokročilá NPDR	každé 3 - 6 měsíců
Těžká NPDR	laser, kontrola za 2 - 4 měsíce
PDR	laser, kontrola za 2 - 4 měsíce
Klinicky signifikantní makulární edém (KSME)	laser, kontrola za 2 - 4 měsíce

NPDR – neproliferativní diabetická retinopatie

PDR – proliferativní diabetická retinopatie

KSME – klinicky signifikantní makulární edém

Častější jsou potřebné kontroly také v průběhu těhotenství a před zahájením intenzifikované terapie inzulinem inzulinovou pumpou, nebo po transplantaci pankreatu či kombinované transplantaci ledvin a pankreatu.

### 2.5.3. Specializovaná oftalmologická léčba

#### 2.5.3.1. Laserová terapie

Účinnou symptomatickou léčbou diabetické retinopatie je laserová fotokoagulace (LK) sítnice. (24) Správně zvolená doba provedení LK sítnice je v sekundární prevenci

diabetické retinopatie a tedy v prevenci progresu diabetické retinopatie a prevenci ztráty zraku rozhodující. (24) Dá se tedy říci, že účinek LK je tedy preventivní a většinou neumožní návrat již ztracené zrakové ostrosti. LK lze při onemocnění diabetickou retinopatií účinně ovlivnit makulární edém a neovaskularizace. (10)

Význam včasné laserové terapie prokázaly dvě hlavní velké randomizované klinické studie, které proběhly v 70. a 90. letech 20. století. (10, 23, 6) Jednalo se o Studii diabetické retinopatie (Diabetic Retinopathy Study – DRS) a o Studii časně léčby diabetické retinopatie (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS). První studie prokázala po panretinální nebo fokální fotokoagulaci sítnice 50% redukcí rizika těžké ztráty zraku u pacientů s těžkou NPDR a PDR (s centrální zrakovou ostroť 6/30 a lepším). Druhá studie potvrdila přínos časně provedené panretinální fotokoagulace u závažné NPDR a u časně PDR. Účinek časně fotokoagulace byl lepší u diabetiků 2. typu. Na základě této druhé studie vznikla klinická doporučení k včasnému zahájení léčby. (10)

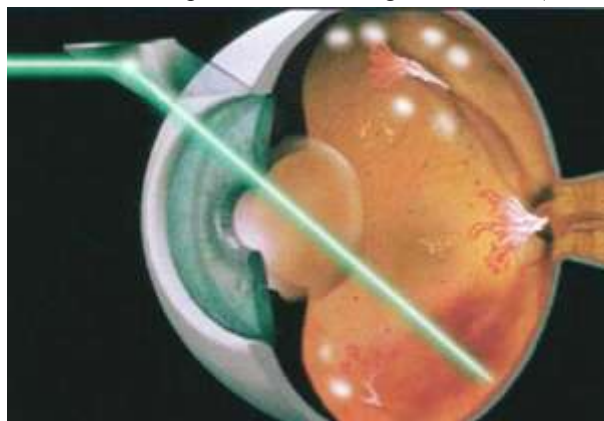
Při laserové fotokoagulaci dochází k aplikaci laserového paprsku na sítnici. (Obr. 23). Svazek paprsků je přiváděn k sítnici ze štěrbinové lampy nejčastěji pomocí kontaktní čočky. V dnešní klinické praxi je využíváno mnoho laserů různých vlnových délek. K laserové fotokoagulaci je u nás nejčastěji používán diodový laser s vlnovou délkou 532 nm. (5)

Novinkou v laserovém ošetření sítnice je laser Valon nebo Pascal, který umožňuje šetrnější ošetření sítnice salvami mikropulsních koagulačních bodů, a tím výrazně zkracuje čas laserování. (21)

Mikropulzní infračervená fotokoagulace laserem s vlnovou délkou 810 nm minimalizuje poškození neuronů, avšak má velmi vysokou účinnost na resorpci makulárního edému. (10)

Ošetření laserovou fotokoagulací se provádí na základě angiogramu při FAG. Přesný mechanismus pozitivního účinku LK je stále zkoumán. Intenzivní světelné záření je absorbováno cílovou tkání a působí její koagulaci. (10, 23) Předpokládá se, že pozitivní vliv LK spočívá ve zlepšení hemodynamiky a oxygenaci sítnice, zlepšení poruchy vnitřní a zevní krevní-retinální bariéry, ve zničení velké části ischemické sítnice a také v redukcí tvorby vasoproliferativních růstových faktorů (VEGF). (23, 10, 5)

Obr. 23 Princip laserové fotokoagulace sítnice (23)

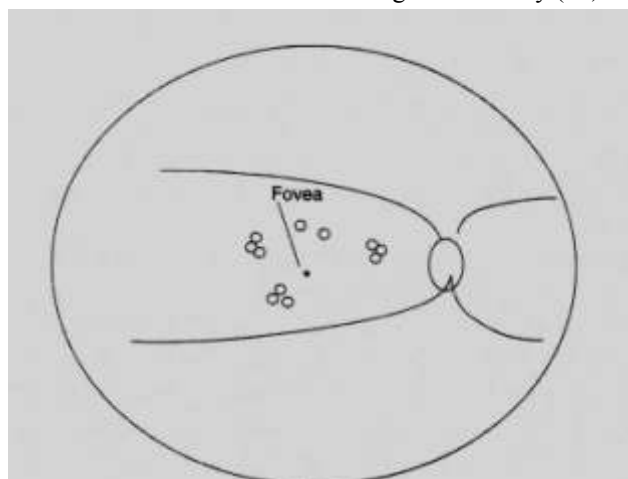


Laserová koagulace může být dle rozsahu provedeného zákroku

- fokální
- kvadrantová
- panretinální (24)

Fokální fotokoagulace se používá k ošetření fokálního makulárního edému a oftalmolog při něm provádí povrchovou přímou fotokoagulaci sáknoucích mikroaneurysmat. (10, 23) (Obr. 23, 24)

Obr. 23. Schéma fokální fotokoagulace makuly (23)

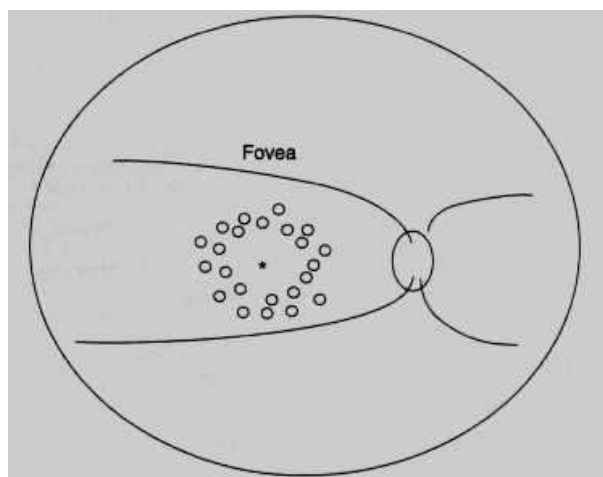


Obr. 24 Fokální fotokoagulace u fokálního klinicky významného makulárního edému (11)



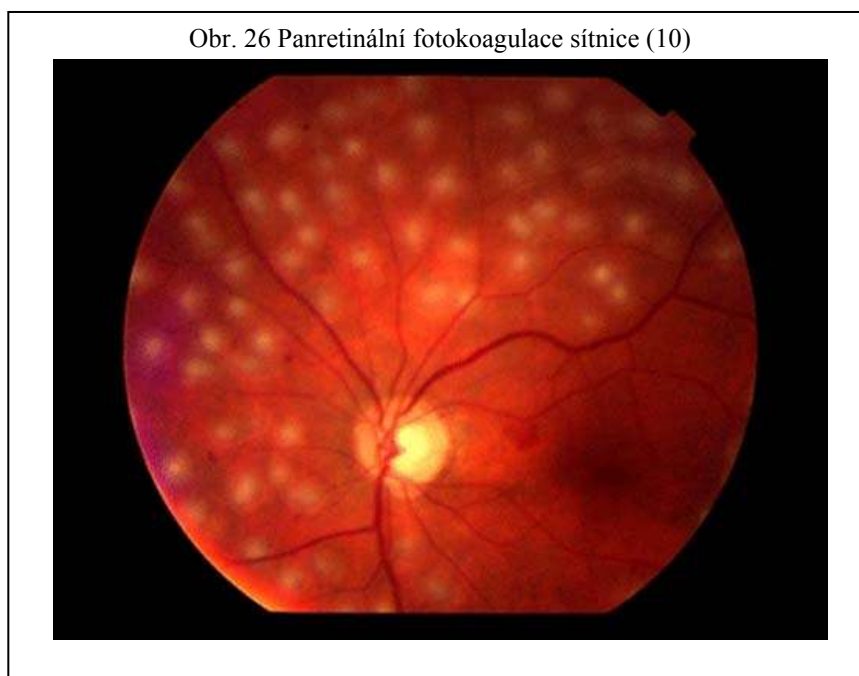
Pokud se jedná o difúzní makulární edém je rozsah ošetření v centrální části sítnice větší a provádí se tzv. mřížka makuly - **mřížková fotokoagulace** (obr. 25)

Obr. 25 Schéma mřížkové fotokoagulace makuly (23)



K ošetření makuly je třeba používat co nejšetrnější techniku LK. Nadměrná energie by mohla naopak způsobit i vznik neovaskularizace a zásah samotného centra fovey by měl za následek vznik centrálního skotomu. (10)

K léčbě neovaskularizací sítnice NVS se používá plošné LK hlubokých vrstev sítnice. (10) Nejčastěji se jedná o ošetření NVS a přilehlých ischemických zón („neúplná“ kvadrantová fotokoagulace sítnice). Pokud je u pacienta přítomen nález neovaskularizací terče zrakového nervu, pak je vhodná tzv. „úplná“ panretinální fotokoagulace (nejčastěji ve 2-3 sezeních) (10) (obr. 26)



Je velmi komplikované stanovit jednoznačně standardy pro ošetření sítnice LK při diabetické retinopatii a diabetické makulopatii. (24) Různí oftalmologové preferují různá schémata terapie LK. (10) Společnými nejdůležitějšími pravidly je včasné zahájení léčby, šetrné provedení, nepoškodit sítnici více než je účinné, sledovat případnou progresi onemocnění a vhodně LK doplňovat a ve vhodných případech včas indikovat chirurgickou léčbu. (10)

Česká vitreoretinální společnost obecně vydala následující metodické pokyny, které jsou součástí doporučení České diabetologické společnosti pro management diabetické retinopatie. (24) :

#### **NPDR**

- **Mírná NPDR** nevyžaduje LK.
- **Střední NPDR** většinou nevyžaduje laserovou terapii. U dlouhodobě špatně kompenzovaných pacientů s DM 1. typu se doporučuje provést FAG.
- **Těžká a velmi těžká NPDR** – nejvhodnější stadium pro zahájení LK. Používá se kvadrantová nebo panretinální LK sítnice.

**PDR** je indikací k LK :

- **NVS** u pacientů s DM 2. typu na inzulínu reagují na fokální ošetření nebo na kvadrantovou koagulaci. Diabetici 1. typu jsou indikováni raději k panretinální LK.
- **NVD** je indikací k panretinální fotokoagulaci sítnice

#### **DMP :**

- **Makulární edém** je obvyklou indikací k LK. Důležité je včasné ošetření! Ještě dříve než poklesne centrální zraková ostrost!, (Statisticky se zlepší zrak po resorpci edému pouze u 17% diabetiků.)
- **KSME** je indikací k LK vždy!

Dále je LK indikována u rubeózy duhovky a u počátečního nevaskulárního glaukomu. Naopak není vhodné provádět LK lehké a středně pokročilé NPDR, u PDR s rozsáhlým sklivcovým krvácením, u trakčního a/nebo regmatogenního ochlívání sítnice a u pacientů s šedým zákalem. (6)

#### **2.5.3.2. Chirurgická léčba**



K chirurgické léčbě diabetické retinopatie se nejčastěji přistupuje pokud je laserová fotokoagulace neúspěšná nebo častěji v případech, kdy nedošlo k včasnému provedení laserové koagulace a dochází k další progresi onemocnění. Jedná se o chirurgickou metodu, prováděnou na specializovaných pracovištích, pars plana vitrektomií (PPV). Jde o mikrochirurgický zákrok ve sklivci a na sítnici, při kterém je možno provést endolaserovou panretinální fotokoagulaci.

Vitreoretinální chirurg rozhoduje o vhodnosti zákroku s ohledem na možnost zlepšení zraku a bere v potaz důležité faktory jako jsou např. zrakové funkce druhého oka. Základní princip spočívá v odstranění zkaleného sklivce, preparaci a odstranění membrán na sítnici a její znovupřiložení. Pro udržení správné polohy sítnice se oko často vyplní hustým čirým silikonovým olejem. Mezi hlavní indikace k PPV patří nevstřebávající se sklivcové hemoragie, trakční odchlípení sítnice ohrožující makulu, trakčně-regmatogenní odchlípení sítnice, pokročilé stadium progresivní fibrovaskulární proliferace, pokročilá PDR nereagující na LK, neovaskularizace duhovky spolu se sklivcovým krvácením. (24, 25, 6, 4)

U méně komplikovaných vitrektomií u diabetiků lze použít s výhodou bezstehovou 23 nebo 25 – gauge pars plana vitrektomií. Používají se tenké nástroje, jež umožní transkonjunktivální provedení bez nutnosti uzávěru operačních vstupů stehy. Tímto je urychleno hojení a zvýšeno pohodlí pacienta.

Jednou z možností chirurgické terapie je dále provedení antiVEGF asistované pars plana vitrektomie (4)

### **2.5.3.3. Farmakologická léčba**

Dosud není známa žádná kauzální farmakologická léčba klinicky rozvinuté DR. (24). Celosvětově jsou stále vynakládány velké finanční prostředky k hledání nových a efektivních léčebných prostředků s minimem nežádoucích účinků. (6)

Řada studií nepotvrdila pozitivní vliv s ohledem na prevenci či léčbu DR při podávání látek jako jsou vasodilatancia, antiagregancia, vitaminy, kalcium dobesilat a další. (5, 24, 10)

Ve dvojité slepé randomizované klinické studii (12) zaměřené na inhibitory proteinkinázy C (PKC) bylo dokumentováno, že perorálně podávaný Ruboxistaurin není schopen zcela zabránit vzniku PDR, ale že významně snižuje riziko poklesu zraku. Další multicentrické randomizované studie, které se zaměřily na inhibitory aldosa-reduktázy, inhibitory růstového hormonu/ insulin like růstového faktoru (IGF) neprokázaly statisticky významný pozitivní efekt na progresi DR či DMP. (12)

Řada klinických studií v současné době hodnotí také farmaka, která působí na úrovni inhibice vaskulární endoteliálního růstového faktoru (VEGF) - intravitreálně podávaná ranibizumab (Lucentis), Pegaptanib (Macugen) a bevacizumab (Avastin). (5) Některé randomizované klinické studie již dokumentují jejich pozitivní vliv na progresi DR a DMP. (12)

V ČR jsou tzv. antiVEGF nyní nejnovější léčebnou látkou. Redukují nežádoucí nekvalitní cévy, které ohrožují oko krvácením a působí ústup otoku sítnice. To vede ke zlepšení visu i prognózy oka. Avastin je i pro svou relativně nízkou cenu převratem v léčbě očních komplikací diabetu. Tuto léčbu zavedl v ČR poprvé Prim. MUDr. Pavel Stodůlka, Ph.D. ve Zlíně. (25)

Slibně se také jeví výsledky studií s kortikosteroidy (intravitreálně podávaného triamcinolonu nebo depotně podávaného dexamethazonu či subtenonsky aplikovaného depotního triamcinolonu). (12, 3) Efekt je založen na potlačení aktivace plasminu, který aktivuje kolagenózy, což jsou enzymy, které se uplatňují při poruše bazálních membrán kapilár. (10) Jejich použití však s sebou nese i svá rizika.

Kromě kompenzace diabetu je také důležitá léčba dalších dvou rizikových faktorů DR, jež se velmi často u diabetu vyskytují jako přidružená onemocnění, těmi jsou hypertenze a hyperlipidémie.

Na autoregulaci a hemodynamiku retinálních cév má významný negativní vliv i systémová hypertenze a snížení krevního tlaku vede k redukci rizika vzniku i rozvoje DR u diabetiků 1. i 2. typu. Antihypertenziva první volby jsou ACE inhibitory a sartany. Dle studie DIRECT (DIabetic RETinopathy Candesartan Trial) dokončené v roce 2008 redukuje užívání candesartanu incidenci retinopatie u diabetiků 1. typu až o 35 %. U diabetiků 2. typu redukuje progresi retinopatie o 13 %. (30,31)

Velmi příznivě se v prevenci rozvoje DR u diabetiků 2. typu prokázal vliv fenofibrátů (studie FIELD – Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial). Fenofibrát je účinné hypolipidemikum. Velmi významně snížil riziko nutnosti první laserové terapie pro diabetickou makulopatii o 31 %, pro proliferativní formu diabetické retinopatie o 30 %. Celkově byla progresse DR zpomalena v 79 % případů. Výhodné je tedy jeho podávání u všech pacientů se známkami diabetické makulopatie (tvrdá lipoproteinová ložiska) i u pacientů bez hyperlipidemie. Na druhé straně u diabetiků s hyperlipidemií reagující na fenofibrát by léčba mohla významně snížit její rizika i v případě, že diabetickou retinopatii ještě nemají. (30)

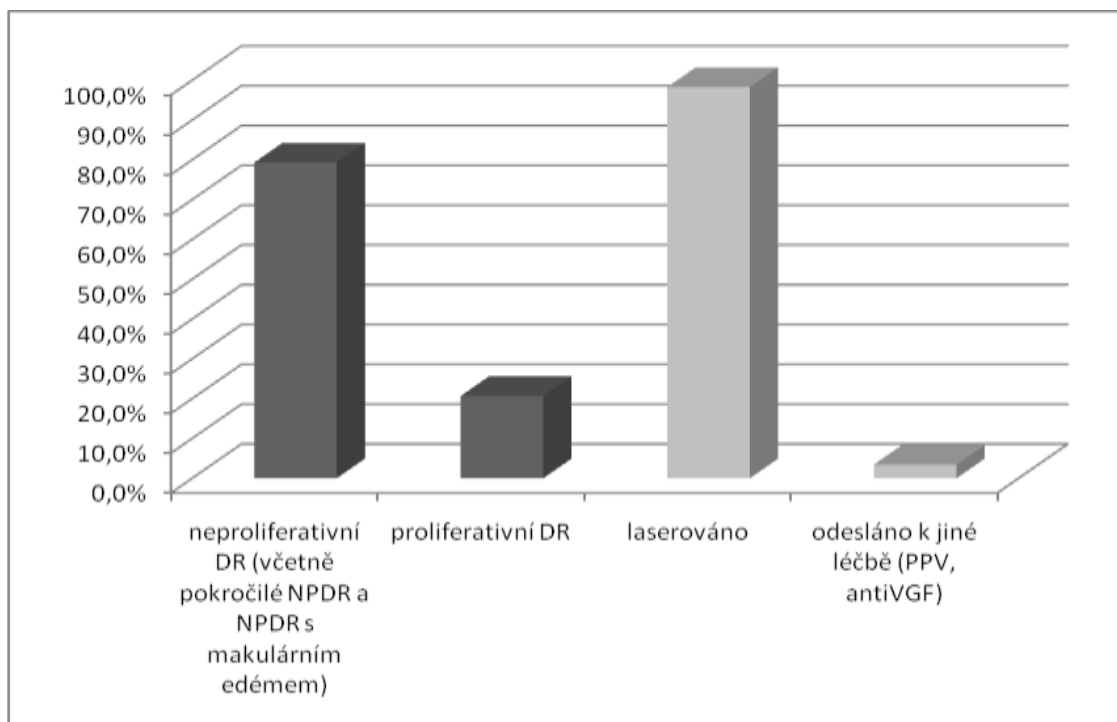
### 3. Statistické zpracování souboru pacientů

#### 3.1. Soubor pacientů

Statisticky jsem zpracovala četnost výskytu NPDR a PDR u souboru 232 pacientů s DM II. typu sledovaných v sítnicové ambulanci očního oddělení Nemocnice Třebíč v letech 2008 a 2009 a procentuální zastoupení způsobů terapie u těchto diabetiků. Je nezbytné zmínit, že se nejedná o screeningové pracoviště nýbrž o pracoviště pečující o pacienty s nálezem již indikovaným k terapii. Z tohoto důvodu se zde ve skupině pacientů s NPDR významně vyskytují pacienti s pokročilou NPDR nebo NPDR s makulárním edémem. Pacienty s DM I. typu jsem pro malý soubor statisticky nezpracovávala. Výsledky jsou zaneseny do tabulky a souvisejícího grafu.

#### 3.2. Statistická analýza

	CELKEM	neproliferativní DR (včetně pokročilé NPDR a NPDR s makulárním edémem)	proliferativní DR	laserováno	odesláno k jiné léčbě (PPV, antiVGF)
DM II. typu	232	79,3%	20,7%	98,3%	3,4%



### 3.3. Zhodnocení výsledků

U pacientů s DM II. typu převažuje NPDR (včetně pokročilé NPDR nebo NPDR s makulárním edémem). Většina sledovaných pacientů již byla indikována k terapii laserem.

Výsledky statistického zpracování dané skupiny pacientů odpovídají všeobecnému předpokladu.

## 4. Souhrn

Diabetes mellitus je ve vyspělých zemích jedním z nejčastějších chronických onemocnění. Jeho typickou pozdní a velice závažnou komplikací je diabetická retinopatie, jejímž podkladem je poškození drobných sítnicových cév, a která ve svém důsledku způsobuje zhoršení až úplnou ztrátu zraku.

U pacientů s DM 1. typu v době stanovení diagnózy diabetu DR ještě nebývá přítomna. Po pětiletém trvání cukrovky však trpí postižením sítnice již 17 % a po 15 letech výskyt vzrůstá na 98%. U diabetiků 2. typu bývá DR přítomna již v době stanovení diagnózy, po 5 letech trvání nemoci je DR přítomna až u 40 % pacientů a po 15 letech se pozoruje nárůst postižení sítnice až u 80 %.

V prevenci vzniku a progresu diabetické retinopatie hraje roli komplexní mezioborová spolupráce diabetologů, internistů, praktických lékařů a oftalmologů.

Dlouhodobá kompenzace diabetu s udržení normoglykemických krevních hladin a kontrola hypertenze zůstávají základním pilířem primární prevence diabetické retinopatie.

Sekundární prevence, která zahrnuje laserovou fotokoagulaci sítnice, umožní zabránit další progresi již vzniklé diabetické retinopatie a zabránit tak zhoršení a ztrátě zraku.

## 5. Summary

Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases in developed countries. The typical problem of late age is diabetic retinopathy, where is the first of small damaged retinal blood vessels, which ultimately causes the deterioration or total loss of vision.

In patients with DM 1st type in the time of diagnosis of diabetes is usually not even present DR. After five years of diabetes, however, suffer from disabilities of the retina for 17% and after 15 years the incidence increases to 98%. At 2-type-diabetics DR is present at the time of diagnosis, after 5 years of illness DR is present in up to 40% of patients after 15 years with the increase in retinal disorders in up to 80%.

The prevention and progression of diabetic retinopathy plays the role of a comprehensive, interdisciplinary, collaboration, diabetologists, internists, general practitioners and ophthalmologists.

Long-term glycemic control with maintaining normoglycemic blood levels and control of hypertension remain the cornerstone of primary prevention of diabetic retinopathy.

Secondary prevention, which involves laser photocoagulation of the retina, will prevent further progression of diabetic retinopathy has caused and prevent the deterioration and loss of vision.

## 6. Závěr

Prevence vzniku a progresu diabetické retinopatie spočívá ve včasné a správné diagnóze diabetu a jeho optimální kompenzaci a rovněž kompenzaci hypertenze a poruch lipidového metabolismu. Důležitá je i spolupráce mezi internistou – diabetologem pečujícím o pacienta a jeho oftalmologem. Zásadní úlohu v dosažení co nejúčinnější prevence vzniku a progresu chronických komplikací diabetu má i správná edukace pacienta.

Podmínkou úspěšné léčby diabetické retinopatie je její včasný záchyt oftalmologem, precizní vyšetření a spolupráce se specializovanou sítnicovou ambulancí s uplatněním všech moderních vyšetřovacích a léčebných postupů.

Díky výbornému přístrojovému vybavení většiny oftalmologických pracovišť se úspěšně daří zachytit počínající stadia diabetické retinopatie a zahájit její léčbu.

V některých případech však i při správné léčbě může dojít ke slepotě. Cílem všech zúčastněných – tedy internisty, oftalmologa i pacienta je předejít neblahým komplikacím, jež v konečném důsledku vedou k tomuto terminálnímu stadiu.



## 7. Seznam použité literatury :

1. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 27:S5-10, 2004
2. Anděl M., Brunerová L., Novák J. a kol.: Diabetes mellitus: Současný pohled na patogenezi, klasifikaci a léčbu. *Neurol. pro praxi*, 2007;1:49-54
3. Dusová J., Studnička J., Rencová E. a kol.: Triamcinolon v léčbě diabetického makulárního edému – roční výsledky. *Čes. a slov. Oftal.*, 64, 2008, No. 4, p149-152
4. Fišer I.: Vitrektomie v léčbě diabetické retinopatie a makulopatie. Sborník Abstrakt. Diabetes mellitus – oční komplikace, VIII. Sympozium. 1. vydání. Olomouc 2007. Str. 17. ISBN 978-80-244-1781-3
5. Fric E., Řehák J., Chrapek O. a kol.: Oftalmologické lasery v léčbě diabetické retinopatie a makulopatie. Sborník Abstrakt. Diabetes mellitus – oční komplikace, VIII. Sympozium. 1. vydání. Olomouc 2007. Str. 15. ISBN 978-80-244-1781-3
6. Kalvodová B.: Screening diabetické retinopatie. In *Trendy soudobé oftalmologie* 3.svazek. Galén 2006, Praha
7. Kalvodová M.: Diabetická retinopatie. Sborník Abstrakt. Diabetes mellitus – oční komplikace, VIII. Sympozium. 1. vydání. Olomouc 2007. Str. 13. ISBN 978-80-244-1781-3
8. Kanski J.: *Clinical Ophthalmology*. Butterworth-heinemann Ltd 1994. Oxford. Third edition. ISBN 0750818868
9. Kolář P.: Epidemiologie diabetické retinopatie. Sborník Abstrakt Diabetes mellitus – oční komplikace, VIII. Sympozium. 1. vydání. Olomouc 2007. Str. 10. ISBN 978-80-244-1781-3
10. Kuchyňka a kol. *Oční lékařství*. Praha Grada 2008
11. Kvapil M.: Hypertenze a oční komplikace diabetu. Sborník Abstrakt. Diabetes mellitus – oční komplikace, VIII. Sympozium. 1. vydání. Olomouc 2007. Str. 5. ISBN 978-80-244-1781-3
12. Mohamed Q., Gillies MC, Wong T.: Management of Diabetic Retinopathy. *JAMA.*, 2007;298(8):902-916

13. Multiple screening strategies aim to reduce burden of diabetic retinopathy. Eurotimes, Jan. 2009, volume 14, issue 1:p.8
14. Olšovský J.: Klinické studie, které ovlivnily léčbu diabetu. Vnitř Lék 2009; 55(4):349-353
15. Raidová J.:Léčba diabetu 2. typu. Sborník Abstrakt. Diabetes mellitus – oční komplikace, VIII. Sympozium. 1. vydání. Olomouc 2007. Str. 4. ISBN 978-80-244-1781-3
16. Scuderi G., Morone G., Brancato R.: Atlas of clinical ophthalmoscopy. 1987. Mason S.p.a.-Milano
17. Sosna T, Bouček P., Fišer I: Diabetická retinopatie. 2001 Praha. Cendelín J.
18. Sosna T, Bouček P., Fišer I: Diabetická retinopatie. 2001 Praha. Cendelín J.
19. Sosna T.: Diabetická retinopatie u poruchy glukózové homeostázy. Sborník Abstrakt. Diabetes mellitus – oční komplikace, VIII. Sympozium. 1. vydání. Olomouc 2007. Str. 11. ISBN 978-80-244-1781-3
20. Squirrel D.M,I; Talbot J.F.: Screening for diabetic retinopathy. J R Soc Med 2003; 96:273–276
21. Stodůlka P. : Aktuality. Visionář, 2009, roč. 3, č. 2, str. 1.
22. Strnadová D: Léčba diabetu 1. typ. Sborník Abstrakt. Diabetes mellitus – oční komplikace, VIII. Sympozium. 1. vydání. Olomouc 2007. Str. 3. ISBN 978-80-244-1781-3
23. Valešová L. : Diabetická retinopatie. Triton 2002, Praha, ISBN 80-7154-230-3

Internetové zdroje:

24. [www.diabetes.cz.jpg](http://www.diabetes.cz.jpg) - standardy České diabetologické asociace a České vitreoretinální společnosti
25. [www.visionar.cz](http://www.visionar.cz)
26. [www.wales.nhs.uk](http://www.wales.nhs.uk)
27. <http://www.mrcophth.com/guidelinesindiabeticretinopathymanagement/diabeticretinopathyatlas.html>
28. <http://www.diab.cz/modules/Standardy/dm1.pdf>
29. <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/lada-a-inzulinova-rezistence-139912>
30. <http://www.solen.cz/pdfs/int/2008/11/06.pdf>
31. [http://www.vnitrnilekarstvi.cz/pdf/vl\\_07\\_05\\_07.pdf](http://www.vnitrnilekarstvi.cz/pdf/vl_07_05_07.pdf)

32. <http://www.cvrz.cz/diabetes-a-oko-8.php>

## **Zkratky:**

anti-GAD – protilátky proti

BMI – body mass index

DCCT – Diabetes Control and Complications Trial

DKK – dolní končetiny

DM – diabetes mellitus

DMP – diabetická makulopatie

DME – diabetický makulární edém

DR – diabetická retinopatie

DRS - Diabetic Retinopathy Study

EDIC - Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications

ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FAG – fluorescenční angiografie

GDM – gestační diabetes mellitus

HbA1c – glykovaný hemoglobin

HLA – hlavní histokompatibilní systém člověka

HTBS - Heath Technology Board for Scotland

IDDM – insulin-dependentní diabetes mellitus

IGF – insulin like growth factor

IFCC – international federation of ...

IRMA – intraretinální mikrovaskulární abnormality

KSME – klinicky signifikantní makulární edém

LADA – latent autoimmune diabetes adults

LK – laserová koagulace

MA - mikroaneurysmata

NIDDM – non-insulin-dependentní diabetes mellitus

NPDR – neproliferativní diabetická retinopatie

NVD – neovaskularizace terče zrakového nervu

NVS – neovaskularizace sítnice

OCT – optická koherentní tomografie

oGTT – orální glukózový toleranční test

PDR – proliferativní diabetická retinopatie

PKC – proteinkináza C

PPV – pars plana vitrektomie

RPE – retinální pigmentový epitel

TK – tlak krevní

UKPDS – United Kingdom Prospective Study

USG - ultrasonografie

VEGF - vascular endothelial growth factor (vaskulární endoteliální růstový faktor)

WHO – World Health Organisation