

MASARYKOVA UNIVERZITA

Lékařská fakulta



DIABETES MELLITUS A OČNÍ KOMPLIKACE

Bakalářská práce

Vedoucí práce:

MUDr. Veronika Matušková, Ph.D., FEBO

Autorka práce:

Eva Kubů

Optika a optometrie

Brno, duben 2016

Anotace

Tato bakalářská práce pojednává o očních komplikacích souvisejících s onemocněním diabetes mellitus. V úvodu se zaměřuje na samotný vznik, klasifikaci a způsoby léčby diabetu mellitu. Další kapitola popisuje nejvýznamnější oční změny vyvolané hyperglykemií. Hlavní část práce se věnuje diabetické retinopatii, a to především její patogenezi, objektivním a subjektivním příznakům, klasifikaci a léčbě.

Klíčová slova

Diabetes mellitus, hyperglykemie, oční komplikace diabetu, diabetická retinopatie

Annotation

This Bachelor's Thesis discusses eye complications associated with diabetes mellitus. The beginning of the work focuses on the origin, classification and treatment methods of diabetes mellitus. The next chapter describes the most important eye changes induced by hyperglycemia. The main part is concerned with diabetic retinopathy, especially its pathogenesis, objective and subjective symptoms, classification and treatment.

Key words

Diabetes mellitus, hyperglycemia, eye complication of diabetes, diabetic retinopathy

Prohlášení:

Prohlašuji, že bakalářskou práci na téma Diabetes mellitus a oční komplikace jsem vypracovala samostatně za použití odborné literatury, která je uvedena v seznamu použitých literárních zdrojů.

Dále souhlasím, aby byla tato práce uložena v knihovně Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a byla zpřístupněna k dalším studijním účelům.

V Brně, duben 2016

.....

Poděkování:

Za poskytnuté rady a připomínky, trpělivost a ochotnou spolupráci v průběhu psaní bych chtěla poděkovat vedoucí mé bakalářské práce MUDr. Veronice Matuškové, Ph.D., FEBO. Velké díky patří také mým nejbližším za podporu a pochopení v průběhu celého studia.

Obsah

1. Úvod.....	9
2. Diabetes mellitus	10
2.1. Patogeneze.....	10
2.2. Klasifikace.....	11
2.2.1. Diabetes mellitus 1. typu (DM1T).....	12
2.2.2. Diabetes mellitus 2. typu (DM2T).....	13
2.2.3. Gestační diabetes mellitus	14
2.2.4. Ostatní specifické typy diabetes mellitus.....	14
2.2.5. Hraniční poruchy glukoregulace.....	15
2.3. Terapie.....	15
3. Oční komplikace související s diabetes mellitus.....	17
3.1. Oční víčka	17
3.2. Slzný film	17
3.3. Spojivka.....	17
3.4. Rohovka	17
3.5. Čočka.....	18
3.5.1. Refrakce	18
3.5.2. Katarakta	19
3.6. Sklivec.....	19
3.7. Optický nerv	20
3.7.1. Diabetická papilopatie	20
3.7.2. Neuropatie optiku	21
3.8. Oftalmoplegie.....	21
3.9. Nitrooční tlak (NOT).....	21
3.9.1. Primární glaukom	22
3.9.2. Sekundární glaukom	22
3.10. Infekce.....	22
3.10.1. Endoftalmitida	23
3.10.2. Mukormykóza	23
4. Diabetická retinopatie	24
4.1. Epidemiologie	24
4.2. Faktory ovlivňující vznik a vývoj onemocnění.....	25
4.3. Patofyziologie	25
4.3.1. Hematoretinální bariéra	26

4.3.2.	Vazoaktivní faktory	26
4.3.3.	Vitreoretinální rozhraní.....	27
4.4.	Klinické příznaky	27
4.4.1.	Diabetes 1. a 2. typu.....	27
4.4.2.	Mikroaneuryzmata	27
4.4.3.	Hemoragie.....	28
4.4.3.1.	Vitreální hemoragie.....	28
4.4.3.2.	Preretinální hemoragie	29
4.4.3.3.	Intraretinální hemoragie	29
4.4.3.4.	Subretinální hemoragie	30
4.4.1.	Tvrdá ložiska.....	30
4.4.2.	Vatovitá ložiska	31
4.4.3.	Edém	32
4.4.4.	Venózní abnormality.....	32
4.4.5.	Intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA).....	33
4.4.6.	Bílé cévy	33
4.4.7.	Fokální retinální deprese.....	34
4.4.8.	Fibrovaskulární proliferace.....	34
4.4.9.	Neovaskularizace	34
4.4.9.1.	Neovaskularizace sítnice (NVS).....	34
4.4.9.2.	Neovaskularizace papily zrakového nervu (NVD)	35
4.4.9.3.	Neovaskularizace duhovky a komorového úhlu	35
4.4.10.	Odchlípení sítnice	36
4.5.	Subjektivní příznaky	36
4.6.	Klasifikace.....	37
4.6.1.	Neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR).....	38
4.6.1.1.	Počínající NPDR	38
4.6.1.2.	Středně pokročilá NPDR.....	39
4.6.1.3.	Pokročilá NPDR.....	39
4.6.2.	Proliferativní diabetická retinopatie (PDR)	39
4.6.2.1.	Počínající PDR.....	40
4.6.2.2.	Vysoce riziková PDR.....	40
4.6.2.3.	Pokročilá PDR.....	40
4.6.3.	Floridní diabetická retinopatie	40
4.6.4.	Diabetický makulární edém (DME)	41
4.6.4.1.	Fokální makulární edém.....	41
4.6.4.2.	Difuzní makulární edém.....	42
4.6.4.3.	Cystoidní makulární edém	42
4.6.4.4.	Ischemická makulopatie.....	43
4.6.4.5.	Smíšená makulopatie	43
4.6.4.6.	Klinicky signifikantní makulární edém (KSME).....	44
4.7.	Léčba.....	44
4.7.1.	Farmakologická léčba	44

4.7.2. Laserová léčba	45
4.7.2.1. Fokální koagulace makuly	45
4.7.2.2. Mřížková koagulace makuly	46
4.7.2.3. Panretinální fotokoagulace (PRF)	47
4.7.3. Chirurgická léčba	48
4.7.3.1. Pars plana vitrektomie (PPV)	48
4.7.4. Kryoterapie	49
5. Závěr	50
Seznam použitých zkratk.....	51
Seznam použité literatury.....	52
Seznam použitých obrázků a tabulek.....	55

1. Úvod

Diabetes mellitus představuje významný celosvětový zdravotní problém s dopady sociálními i ekonomickými. V roce 2013 bylo v České Republice s tímto onemocněním léčeno 861 647 osob, což představuje asi 8,2% z celé populace ČR. Oproti předchozímu roku byl pozorován nárůst osob s tímto onemocněním o 20 tisíc jedinců. Tento fakt potvrzuje dlouhodobý trend vzrůstající tendence onemocnění napříč všemi státy světa. Diabetes mellitus spolu se svými komplikacemi zasahuje téměř do všech oblastí medicíny, proto je v rámci terapie velmi žádoucí spolupráce diabetologa s oftalmologem, nefrologem, neurologem, kardiologem a dalšími specialisty. Mezi nejčastější chronické komplikace diabetu řadíme kardiovaskulární onemocnění, diabetickou retinopatii, nefropatii a neuropatii.

Mezi lety 2005-2013 se podíl jedinců s diabetickou retinopatií v České Republice pohyboval kolem 8% ze všech diabetických pacientů. Toto onemocnění je jednou z nejčastějších příčin ztráty zraku u osob v produktivním věku a tím významně ovlivňuje kvalitu života. Jako prevence před oslepnutím jsou nutné pravidelné kontroly u oftalmologa, který komplexně vyšetří všechny oční struktury, a je tak schopen včas odhalit počátky onemocnění a zahájit léčbu, která zabrání progresi patologických změn, jež vedou ke ztrátě zraku. Nebezpečí diabetické retinopatie spočívá v tom, že zpočátku je její průběh asymptomatický a pacient tak může nabýt mylného názoru, že pravidelné prohlídky nejsou nutné, a lékaře navštíví až ve chvíli, kdy onemocnění pokročilo, a nemocný sám pozoruje značné zhoršení zrakových funkcí. Následkem diabetu dochází i k dalším očním komplikacím zhoršujícím vidění, mezi které se řadí například katarakta či glaukom [10, 14, 43, 44].

2. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) je považován za heterogenní skupinu chronických metabolických onemocnění s rozdílnou etiologií, avšak se shodnou manifestací zvýšenou hladinou cukru v krvi (hyperglykemií). Vznik diabetu je podmíněn poruchou sekrece nebo účinku inzulínu, případně kombinací těchto dvou faktorů, které způsobí defektní metabolismus sacharidů, lipidů i proteinů. Pokud přetrvává hyperglykemie v organismu delší dobu, dochází k narušení funkce různých orgánových soustav i orgánů, nejčastěji ledvin, nervové soustavy nebo oka a okolních tkání. Typickým příkladem chronického diabetického poškození jsou cévní komplikace specifické, mezi které řadíme komplikace mikrovaskulární (například retinopatie, neuropatie, nefropatie), a nespecifické, zahrnující komplikace makrovaskulární (urychlená ateroskleróza) [9, 10].

2.1. Patogeneze

Hladina cukru v arteriální krvi je u zdravého jedince udržována v rozmezí 3,6 - 5,9 mmol/l kaskádou procesů probíhajících v celém organismu. Po jídle koncentrace glukózy přirozeně narůstá, ale ani v takovém případě by neměla překročit hodnotu 10 mmol/l, jinak se jedná o hyperglykémii, naopak minimální hladina by za žádných fyziologických okolností neměla klesnout pod 2,5 mmol/l, v takovém případě mluvíme o hypoglykémii. Cílem regulačních systémů je udržení stálé koncentrace krevního cukru, který je v případě lačnění či fyzické námahy získáván procesem glykogenolýzy či glukoneogeneze.

Inzulin, hlavní hormon kontrolující metabolismus cukrů, tuků a bílkovin, je tvořen především v β -buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu. Z chemického hlediska je inzulin glykoprotein složený z řetězce A (21 aminokyselin) a řetězce B (30 aminokyselin), které jsou vzájemně provázány disulfidickými můstky. Primární látkou pro jeho tvorbu je molekula pre-proinzulinu, ze které se po odštěpení stává proinzulin, a po odtržení C-peptidu vzniká samotný inzulin. Sekrece tohoto hormonu je 20 - 40 UI/den a spolu s ním jsou ze slinivky břišní odváděny i C-peptidy a proinzulin. Polovina tohoto množství se do těla uvolňuje kontinuálně a nezávisle na příjmu potravy (tzv. bazální sekrece), druhá část je známa jako stimulovaná sekrece, ke které dochází v důsledku sekrečního podnětu, jakým je například příjem potravy.

Inzulinový receptor, napojený na obou stranách plazmatické membrány cílových buněk, je zodpovědný za navázání molekuly inzulínu a aktivaci buněčných pochodů uvnitř buňky. Inzulin, jakožto anabolický hormon, zvyšuje transport glukózy z krve do buněk především v kosterním a srdečním svalstvu a tukové tkáni. V těchto tkáních je vstup cukru do buňky

závislý výhradně na inzulinu, na rozdíl od mozku, kde glukóza prostupuje nezávisle. Zvýšená schopnost přijímat krevní cukr je způsobena i nárůstem počtu glukózových transportérů, mezi které řadíme například GLUT4. Dalším velmi významným účinkem inzulinu je inhibice lipolýzy a glukoneogeneze, které jsou při vyšší hladině cukru pro tělo nepotřebné. Dalšími efekty na organismus je umožnění přenosu draslíku do buněk, transport některých aminokyselin přes buněčnou membránu a zvýšení reabsorbce sodíku v distálních tubulech ledvin.

Pro zachování glukózové homeostázy je nezbytná standardní sekrece inzulinu, jeho normální transport a běžný účinek v buňkách cílové tkáně. U diabetu dochází k narušení těchto procesů, které tím v těle způsobí mimořádné stavy, jako například ketoacidózu, zvýšenou hladinu volných mastných kyselin a triacylglycerolů, osmotickou diurézu a dehydrataci [9, 10, 30].

2.2. Klasifikace

Uspořádání diabetu do různých skupin je nezbytné z důvodu rozdílné etiologie. A též kvůli odlišným chronickým komplikacím a průběhu onemocnění. Neustálý výzkum této nemoci a růst diabetologické populace vedl k reorganizaci členění, které v současnosti zobrazuje stupně vývoje a původ DM. V důsledku nových poznatků byla přidána kategorie hraničních poruch glukózové homeostázy. Tato kategorie nepředstavuje onemocnění jako takové, ale stává se rizikovým faktorem pro vznik diabetu a onemocnění kardiovaskulárního systému. Přehledné členění diabetu je ukázáno v tabulce 1 [9, 10].

Klasifikace diabetu	
Diabetes mellitus prvního typu	Ostatní specifické typy diabetu
Imunitně podmíněný	
Idiopatický	
Diabetes mellitus druhého typu	
Gestační diabetes mellitus	
Hraniční poruchy glukózové homeostázy	
Zvýšená glykemie nalačno	
Porucha glukózové tolerance	

Tabulka 1: Klasifikace diabetu

2.2.1. Diabetes mellitus 1. typu (DM1T)

DM1T vzniká na podkladě destrukce pankreatických β -buněk, která způsobí absolutní nedostatek inzulínu v organismu. Ten proto musí být do těla dodáván exogenně po zbytek života, proto se dříve častěji používal název inzulín dependentní diabetes mellitus (IDDM).

Jedním z druhů diabetu 1. typu je imunitně podmíněný diabetes. Vyznačuje se přítomností protilátek v organismu, které vedou k zánětu a následnému zničení β -buněk pankreatu. Díky značné sekreční schopnosti slinivky břišní se onemocnění projevuje až po nefunkčnosti zhruba 80% slinivkových buněk. Tento autoimunitní proces je především podmíněn geneticky, určitý vliv má ale s největší pravděpodobností i vnější prostředí, malá odolnost β -buněk proti destrukci a také nevyrovnaná odpověď cytokinů. Jako spouštěč nebo jako faktor urychlující progresi diabetu funguje často horečnatá virová infekce (varicella, rubeola, coxackie) nebo stres. Někdy bývá tento typ diabetu pozorován současně s jinými onemocněními imunitního systému, mezi které řadíme Addisonovu chorobu, autoimunitní thyreoiditidu, perniciozní anemii nebo celiakii. Pokud dochází k poruchám několika endokrinních žláz a současně se vyskytuje imunitně podmíněný diabetes, hovoříme

o tzv. autoimunitním polyendokrinním syndromu (APS-I, APS-II, APS-III). V krvi diabetiků prvního typu se nachází řada látek potvrzujících diagnózu. Mezi ně řadíme například cytoplazmatické ostrůvkové protilátky (ICA), protilátky proti glutamátdekarboxyláze (anti-GAD), inzulinové protilátky (IAA) a protilátky proti tyrozinofosfatáze. Dvě nebo více z těchto protilátek můžeme najít asi u 80% jedinců s tímto typem diabetu. V dětském věku je progresse imunitně podmíněného diabetu velmi rychlá kvůli vyšší rychlosti destrukce buněk a manifestuje se typickými příznaky, například často až život ohrožující ketoacidózou. S diabetem druhého typu se snadno zaměňuje latentní autoimunitní diabetes dospělých (LADA). Tato varianta nastupuje pomaleji a manifestuje se později. Důvodem je pozvolnější zánik β -buněk za současného uvolňování inzulinu funkčními buňkami, což může po dobu několika let oddálit absolutní závislost na inzulinové terapii.

Dalším druhem diabetu 1. typu je idiopatický diabetes, který byl pozorován u asijské a africké části populace. Konkrétní etiologie není dosud známa, je pouze vyloučen autoimunitním původem takto těžkého deficitu inzulinu [9, 10, 15].

2.2.2. Diabetes mellitus 2. typu (DM2T)

Typ dva, dříve známý jako noninzulindependentní diabetes mellitus (NIDDM), je u diabetu jednoznačně převažující formou, kterou trpí 85-95% diabetických pacientů. Jedná se o relativní nedostatek inzulinu. Ten je sice produkován ve slinivce obvyklým způsobem, ale jeho sekrece a současně i působení na cílové tkáně je defektní. Známe několik faktorů ovlivňujících vznik a rozvoj tohoto onemocnění. Mezi nejpravděpodobnější řadíme genetické predispozice a exogenní faktory, především nadbytečný energetický příjem, nevhodné složení potravy, nedostatečnou fyzickou zátěž a obezitu. Při porušení funkce inzulinového receptoru nebo při chybném přenosu signálu do buňky dochází k inzulinorezistenci, kdy cílové orgány nereagují přiměřeně na normální hladinu plazmatického inzulinu, a β -buňky jsou nuceny produkovat větší množství tohoto hormonu. Následuje neschopnost doplňovat stále se zvyšující potřebu inzulinu, která vyústí v poruchu glukózové homeostázy. V plazmě se objevuje vyšší podíl proinzulinu a v raných fázích také větší množství inzulinu než je obvyklé. Projevy onemocnění bývají mnohdy velmi nevýrazné a k diagnostice diabetu druhého typu tak dochází v podstatě náhodně, až při manifestaci chronických komplikací. V krajním případě pacienta postihne hyperosmolární neketogenní hyperglykemické kóma. V čase záchytu, většinou kolem 40. až 50. roku věku, jsou již často angiopatické komplikace ve velmi pokročilém stádiu.

Zvláštním druhem diabetu je diabetes dospělého typu, projevující se u mladých lidí, tzv. MODY (z anglického maturity-onset diabetes in the young), u kterého je význačný nástup klinické manifestace už okolo 20. roku věku. Známe několik druhů DM, označovaných jako MODY 1-7, které vznikají na podkladě genetických mutací různých genů. Charakteristickými znaky onemocnění jsou vysoká rodinná zátěž a nižší pravděpodobnost diabetických komplikací [9, 10, 13, 15].

2.2.3. Gestační diabetes mellitus

Těhotenský diabetes je přechodnou formou glukózové intolerance různého stupně pozorovanou v období gravidity mezi 25. až 30. týdnem. Tento stav způsobují hormony placenty působící proti inzulínu. Svými projevy je gestační diabetes podobný DM2T. U téměř poloviny rizikových žen se ovšem projeví typický diabetes druhého typu do 20. let. Za rizikové považujeme takové ženy, které jsou obézní, mají velký přírůstek hmotnosti během gravidity nebo vysokou rodinnou zátěž. Pro správný průběh těhotenství a vývoj dítěte většinou postačí udržet normální hladinu cukru v krvi, čehož se dá snadno dosáhnout vyváženou stravou s přiměřeným množstvím sacharidů. Po porodu obvykle dochází ke spontánní úpravě metabolismu do stavu před graviditou [9, 10, 13, 15].

2.2.4. Ostatní specifické typy diabetes mellitus

Ostatní specifické typy diabetu dle etiologie dělíme do 8 skupin. První z nich se nazývá genetický defekt funkce β -buněk. Ten je dědičný a vyznačuje se brzkým nástupem hyperglykemie a poruchou sekrece inzulínu, zatímco působení inzulínu zůstává bezchybné. V další skupině jsou genetické defekty účinku inzulínu, které způsobují metabolické abnormality v důsledku mutace inzulínových receptorů. Třetím typem je diabetes v důsledku onemocnění exokrinního pankreatu (například pankreatitida, trauma, infekce a další), který pravděpodobně nezávisí pouze na snížení množství β -buněk, jelikož se objevuje i u karcinomu slinivky. Čtvrtou skupinou je diabetes vznikající v souvislosti s endokrinopatií a objevuje se u jedinců s již existující vadou sekrece inzulínu, která je zhoršena zvýšeným množstvím hormonů působících vůči inzulínu antagonisticky (např. růstový hormon, kortizol, glukagon, adrenalin) v důsledku akromegalie nebo třeba Cushingova syndromu. Pokud se hladina těchto hormonů dostane do standardních hodnot, obvykle ustoupí i diabetes. Existuje mnoho látek, které mohou způsobit chemicky a léky indukovaný diabetes poškozením β -buněk, zeslabením sekrece inzulínu nebo narušením jeho účinku. Mezi ně řadíme například pentamidin podaný nitrožilně, kyselina nikotinová, glukokortikoidy nebo β blokátory. Tento diabetes je dalším specifickým typem. Šestým typem je postinfekční

diabetes, který se objevuje po prodělání kongenitální rubeoly, cytomegaloviru, adenoviru a dalších. Sedmá skupina obsahuje neobvyklé formy imunologicky podmíněného diabetu, projevující se například u osob s přítomností protilátek se specifickým typem receptorů, které se připojí na receptory cílové tkáně a blokují tak navázání inzulínu, a tzv. "Stiff-man syndrome". U zhruba 1/3 pacientů s tímto autoimunitním onemocněním CNS se diabetes vyvinul v důsledku vyšší hladiny anti-GAD protilátek, což jsou protilátky proti glutamátdekarboxyláze, působící tedy jako protilátky proti ostrůvkům pankreatu. Na závěr existuje také celá řada genetických syndromů asociovaných s diabetem jako například Downův syndrom, Klinefelterův syndrom, Turnerův syndrom, Wolframův syndrom, porfyrie, myotonická dystrofie nebo Huntingtonova choroba [9, 10, 13, 15].

2.2.5. Hraniční poruchy glukoregulace

Mezi hraniční poruchy glukózové homeostázy řadíme stavy mezi normálním metabolismem glukózy a diabetem. Jednou z poruch je zvýšená glykémie nalačno, kdy hladina glukózy v žilní plazmě dosahuje hodnot 5,6 - 6,9 mmol/l. Dalším typem je porucha glukózové tolerance, při které je glykémie zkoumaná pomocí standardního orálního glukózového testu 7,8 - 11,0 mmol/l. Tyto poruchy představují zvýšené riziko pro vznik jakéhokoli typu diabetu [10, 13, 15].

2.3. Terapie

Cílem léčby je vždy umožnit pacientovi dlouhý a uspokojivý život s pomocí co nejméně invazivních a zároveň nejúčelnějších metod sloužících k minimalizaci diabetických komplikací. Pro snížení rizika progresu je nejdůležitější kompenzace diabetu, aby nedocházelo ke glykemickým výkyvům. Dále je velmi důležité udržení optimální hmotnosti pacienta, kontrola jeho krevního tlaku a léčba dyslipidemie. K úspěšnému zvládnutí tohoto procesu je nutná spolupráce pacienta, tudíž je velmi důležité zajistit jeho psychickou pohodu a snažit se udržet velkou míru motivovanosti a disciplinovanosti. Prvním krokem a základním léčebným opatřením po diagnostikování diabetu je nastolení diabetické diety, která spolu s pravidelnou a přiměřenou fyzickou aktivitou napomáhá správné činnosti metabolismu.

U pacientů s DM1T je ihned po diagnóze indikována terapie inzulínem, která prakticky kopíruje naturální sekreci. Bazální dávka je substituována dlouhodobým inzulínem aplikovaným ráno a večer. Naopak krátkodobý inzulín je podáván v průběhu dne v podobě prandiálních dávek. V případě použití inzulínové pumpy dochází ke kontinuální sekreci krátkodobého inzulínu do organismu. Inzulín může být zvířecí, humánní nebo v podobě analog inzulínu.

Farmakologická terapie DM2T se používá při nedostatečné kompenzaci diabetu dietou, především prostřednictvím perorálních antidiabetik (PAD), která ovlivňují zejména inzulinovou rezistenci. Radíme mezi ně biguanidy, omezující vstřebávání cukrů v tenkém střevě a periferní inzulinorezistenci, glitazony, zvyšující inzulinovou senzitivitu především ve svalech a tukové tkáni, deriváty sulfonylurey, zvyšující senzitivitu periferních receptorů nebo inhibitory střevních glukosidáz, zpomalující resorpci glukózy. V případě závažné inzulinodeficiency následované přetrvávající hyperglykemií nereagující na předchozí možnosti léčby je i při tomto typu diabetu nutné zahájit terapii inzulinem.

Na počátku léčebného režimu je nutná velmi častá kontrola pacienta lékařem, který upravuje případné dávky inzulinu a PAD. Při každé kontrole probíhá zjištění hodnoty glykemie, hmotnosti a krevního tlaku. Jednou za rok je nezbytné provést oční a neurologické vyšetření, dále chemický a bakteriologický rozbor krve a moči, a v neposlední řadě také monitoring srdeční činnosti [10, 13, 15].

3. Oční komplikace související s diabetes mellitus

Chronické oční komplikace postihují celosvětově až 50 miliónů diabetiků a předpokládá se, že jejich počet se bude i nadále neustále zvyšovat. Patologické změny oka v důsledku diabetu souhrnně označujeme jako diabetická oftalmopatie, z nichž nejvýznamnější je bezesporu diabetická retinopatie [43, 44].

3.1. Oční víčka

Kůže diabetiků je náchylnější k recidivujícím zánětům a infekcím, což se projeví i na očních víčkách, která trpí častěji než u zdravých jedinců akutními hnisavými infekcemi Zeissových nebo Mollových žláz (hordeulum), zánětem Meibomských žláz (chalasion) nebo víčkových okrajů (blepharitis). Na povrchu palpebrální kůže můžeme mnohdy pozorovat xanthelasmata. Tyto žlutavé nádory tukové povahy se obvykle objevují nazálně u obou očí. Důvodem jejich výskytu je porucha metabolismu lipidů způsobující hyperlipidémii, a tím ukládání tuků do podkoží. Tato depozita nejsou škodlivá ani bolestivá a jejich odstranění z kosmetických důvodů lze provést jednoduchým chirurgickým zákrokem [3, 14].

3.2. Slzný film

U slzného filmu diabetiků byla pozorována menší stabilita, ke které dochází v důsledku nedostatku mucinu produkovaného pohárkovými buňkami ve spojivce, jejichž množství je sníženo. Dále je uváděno, že negativní vliv na reflexní tvorbu slz má také redukováná rohovková citlivost. Snížené množství slz se dá očekávat i po laserové fotokoagulaci sítnice [18, 33, 34].

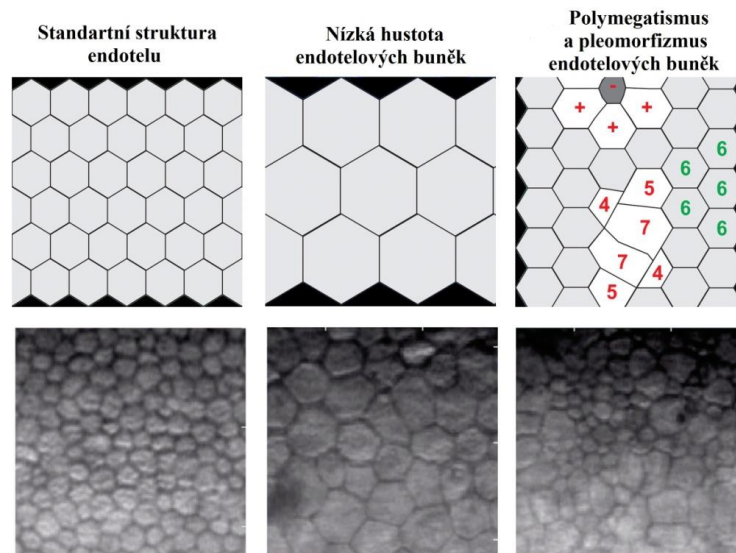
3.3. Spojivka

I v případě spojivky je u DM větší riziko rozvoje infekce v podobě akutní konjunktivitidy. Až u 86% diabetických pacientů byly zaznamenány patologické změny této struktury. Takovým případem patologické změny je již zmíněné snížení počtu pohárkových buněk a naopak nárůst skvamózní metaplasie. Beze změn nezůstávají ani spojivkové cévy, jejichž diabetem ovlivněná struktura časem vede ke vzniku mikroaneurysmat [18, 22, 27, 28, 29, 41].

3.4. Rohovka

Je známo, že u pacientů s diabetem častěji dochází ke změnám morfologie a fyziologie rohovky, což může vést k rozvoji keratopatie. Rohovkový epitel musí odolávat všem vnějším vlivům a zajišťovat tak integritu bulbu. U diabetiků je však snížena jeho adhezivita, a proto snadno dochází k jeho abrazi nebo dokonce k odtržení od bazální membrány. Důsledkem jsou eroze rohovky, tečkovité epitelopatie nebo recidivující rohovkové defekty. Výše jmenované

komplikace při diabetu často vykazují delší a závažnější průběh než je obvyklé u běžné populace. Dle mnohých studií je patrný nárůst tloušťky rohovky, způsobený dysfunkcí endoteliální pumpy. Dále je endotel diabetiků odlišný svou strukturou, kdy se endoteliální buňky vyskytují častěji v menším počtu a jsou tvarově pestré, oproti nediabetické populaci. Ovlivněna je také senzitivita této tkáně, která je snížena a to tím více, čím závažnější je poškození retiny [16, 21, 41].



Obrázek 1: Struktura endotelu

3.5. Čočka

3.5.1. Refrakce

Přechodné změny refrakce se vyskytují v důsledku nestabilní glykemie a často tak upozorní na poruchu metabolismu nebo na její nedostatečnou kompenzaci při již diagnostikovaném onemocnění. Vysoká akutní hyperglykemie zvýší hladinu cukru v komorové tekutině a čočce. Přeměnou glukózy vzniká sorbitol, který způsobuje zvýšený transport vody do čočky, ta tím zvětší svou optickou mohutnost a následuje posun refrakčního stavu oka směrem k myopii. Naopak dlouhodobá hyperglykemie nebo prudký pokles krevního cukru vyvolá v čočce nárůst osmotické síly, následovaný posunem refrakce směrem k hypermetropii.

Změny vidění bývají velmi náhlé, někdy dochází k posunu refrakce i několikrát během jednoho dne. Z tohoto důvodu se subjektivní refrakce určuje až po správné kompenzaci diabetu, kdy se hladina cukru, a tím i vízus, ustálí. Je také prokázáno, že u nedostatečně

kompenzovaného onemocnění se může objevit znatelně snížená akomodační schopnost [14, 20].

3.5.2. Katarakta

Snížení zrakových funkcí v důsledku zakalení čočkových médií je dobře známý fenomén pozorovaný i u zdravé populace. U diabetických pacientů se ale objevuje častěji, v nižším věku a rychleji. Faktory vedoucí ke vzniku diabetické katarakty zahrnují oxidační stres, glykaci lentikulárních proteinů bez přítomnosti enzymů a aktivaci alternativní polyolové cesty metabolismu glukózy.

Jedním ze dvou typů katarakty přítomné u pacientů s diabetem je tzv. "Snowflake cataract" neboli diabetická juvenilní katarakta. Tento druh metabolické katarakty se vyskytuje bilaterálně u pacientů do 40 let. Opacifikace začíná pod předním, případně i zadním pouzdrém v podobě šedobělavých zákalů vločkovitého tvaru. V důsledku rychlého vzniku a progresu se může vyvinout do fáze intumescentní až maturní katarakty.

Běžnější je ale senilní katarakta vyskytující se i u zdravé populace. Odlišná je pouze svým dřívějším nástupem a častějším výskytem v případě diabetické populace [14, 20, 38].

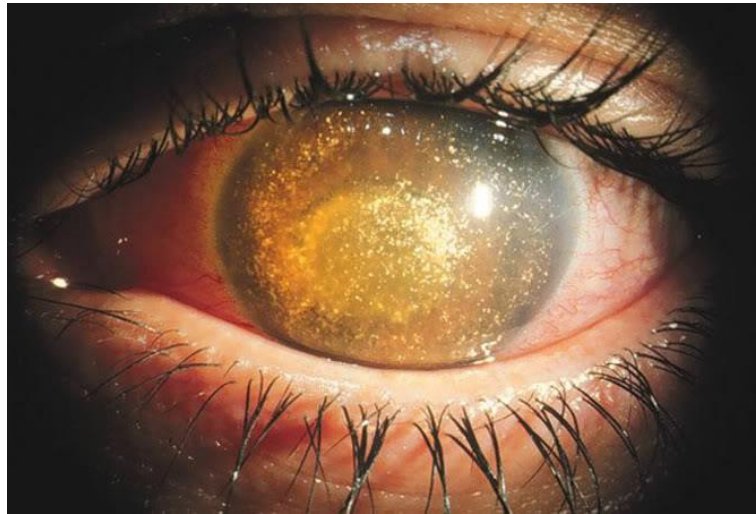


Obrázek 2: Diabetická katarakta

3.6. Sklivec

Ve sklivci diabetických pacientů je možno velmi často pozorovat žlutavé krystalky cholesterolu, tzv. synchysis scintilans. Nejvíce se hromadí ve spodní polovině této struktury a v některých případech se vyskytují i v přední komoře. Synchízy se obvykle objevují v důsledku intraokulární hemoragie a ve větším množství způsobují zhoršení vize pacienta.

Dále dochází ke tvorbě abnormální kolagenové sítě a depolymerizaci hyaluronanu. Tyto dvě skutečnosti přispívají k předčasnému zkapalnění sklivce a odloučení jeho zadní plochy od sítnice (PVD) [11, 14].



Obrázek 3: Synchysis scintillans

3.7. Optický nerv

Neuropatie bývá velmi častou chronickou komplikací DM, vedoucí ke svalové slabosti a bolestem, která se projevuje především v dolních končetinách. Ve vztahu k oku se objevuje jako diabetická papilopatie nebo neuropatie optiku [10, 14].

3.7.1. Diabetická papilopatie

Diabetická papilopatie je charakterizována jako akutní edém papily zrakového nervu při zachování plné funkce tohoto nervu. K projevům nejčastěji dochází mezi 20. a 40. rokem věku u dobře kompenzovaného a déle trvajícího diabetu. Souvislost se stupněm diabetické retinopatie nebyla prokázána. V polovině případů bývá otok terče zrakového nervu oboustranný a s nejvyšší pravděpodobností vzniká na základě vaskulárních změn. U lehčích případů je na očním pozadí viditelný nepatrný difuzní otok, v těžších formách se objevuje hyperémie papily s vatovitými ložisky nebo cystoidní makulární edém. Zorné pole (ZP) a zornicové reakce bývají obvykle beze změny, ve výjimečných případech dochází k rozšíření slepé skvrny nebo svazkovitým výpadům ZP a aferentnímu pupilárnímu defektu. Pacient subjektivně zaznamená jen mírný úbytek zrakové ostrosti, která se do půl roku obvykle obnoví [5, 14].

3.7.2. Neuropatie optiku

Neuropatie optiku se vyvíjí postupně jako odpověď na trvající ischemii v důsledku nesprávného metabolismu při diabetu. Akutní přední ischemickou neuropatii optiku (AION) lze považovat za vyšší stupeň diabetické papilopatie. AION se manifestuje aferentním pupilárním defektem, výpadky v zorném poli a bledým edémem terče zrakového nervu, což obvykle vede až k jeho atrofii. Při vyšetření pozorujeme snížení kontrastní citlivosti a barvocitu, změny ERG a VEP, zhoršení zrakové ostrosti a relativní skotomy. Oproti diabetické papilopatii neuropatie optiku souvisí se stupněm diabetické retinopatie [14, 26].

3.8. Oftalmoplegie

Za dobře známou komplikaci DM považujeme i izolovanou obrnu hlavových nervů, které ovlivňují okoohybné svaly. Dochází tedy k poruše III. (n. oculomotorius), VI. (n. abducens) a výjimečně IV. (n. trochlearis) kraniálního nervu. Vyšší věk jedince a delší doba trvání diabetu se řadí mezi rizikové faktory pro vznik obrny těchto nervů, proto jí častěji trpí starší pacienti s rozsáhlou neuropatií a vyšším stupněm diabetické retinopatie. Paralýza se vyznačuje náhlým vznikem, přechodnou bolestí a spontánním obnovením funkce nervu do několika měsíců. Často přichází recidiva, která se může projevit na stejném nebo jiném nervu na obou očích.

Asi pětina ischemických obrn n. oculomotorius je způsobena právě diabetickou oftalmoplegií, kdy je nejvíce narušen centrální úsek tohoto nervu a odolnější periferie zůstává obvykle nepoškozena. Zornice, jejíž funkci ovlivňující vlákna se nacházejí při okraji nervu, zůstává obvykle plně funkční nebo s lehce sníženou motilitou. Někteří pacienti udávají bolest hlavy v oblasti postiženého svalu v průběhu jednoho nebo i několika dní před tím, než dojde k samotné paralýze. Projevem poškození funkce III. hlavového nervu je především ptóza a diplopie, způsobená nedostatečnou inervací svalů udržujících paralelní postavení očí. I kompletní paréza okoohybných svalů se obvykle samovolně upraví do devíti měsíců.

Obrna n. abducens vzniká spíše z důvodu nádoru, leukémie, sclerosis multiplex nebo zvýšeného nitrolebního tlaku. Jen nepatrná část obrn bývá způsobena diabetickou ischemickou poruchou. Průběh i návrat k původní činnosti je stejný jako u obrny n. III, nedochází však k bolestem hlavy [5, 14, 32].

3.9. Nitrooční tlak (NOT)

Nestabilní hladina glykémie určuje proměnnou hodnotu nitroočního tlaku, kdy hyperglykémie způsobí snížení NOT a hypoglykémie naopak jeho zvýšení [5].

3.9.1. Primární glaukom

Názory na vliv DM na glaukom s otevřeným úhlem nejsou prozatím jednotné. Převažuje však mínění, že u pacientů s diabetem dochází k rychlejší atrofii zrakového nervu a tím i úbytku zorného pole. Dle některých autorů je i glaukom s uzavřeným úhlem čtenější u diabetiků 2. typu než u ostatní populace [5, 14].

3.9.2. Sekundární glaukom

Diabetem ovlivněný sekundární glaukom představuje především neovaskulární glaukom. Mikroangiopatie retinálních částí mají za následek tvoření nových cév v oblasti duhovky a komorového úhlu. Dochází tak ke vzniku rubeózy v důsledku neovaskularizace a dilatace cév. Závažnější je prorůstání cév do komorového úhlu a uvolňování pigmentu z epitelové vrstvy. Oba tyto procesy, spolu s krvácením a exsudací z novotvořených cév a vznikem předních synechií, zabraňují normálnímu odtoku komorové vody a následnému vzniku sekundárního glaukomu s úplným uzávěrem komorového úhlu.

Sekundární glaukom se může vyvinout i na základě intraokulární hemoragie. Hemolytický glaukom vzniká následkem krvácení do přední komory, při kterém makrofágy pohlcující erytrocyty ucpávají trabekulum komorového úhlu. Po odplavení načervenalých buněk z přední komory dochází ke spontánnímu poklesu nitroočního tlaku. Do několika týdnů po hemoftalmu s porušenou přední sklivcovou membránou se může rozvinout tzv. ghost cell glaukom, kdy se odbarvené erytrocyty vyplavují do přední komory a zamezují odtoku komorové vody. I několik let po intraokulárním krvácení může dojít k rozvoji hemosiderotického glaukomu, kdy k obstrukci dochází následkem degenerativních a zánětlivých změn v důsledku železitých depozit z denaturovaných erytrocytů [5, 12, 14].

3.10. Infekce

Zvýšené riziko infekčního onemocnění u pacientů s diabetem je podmíněno několika vlivy. Jedním z nich je nedostatečná kompenzace DM, která ve většině případů zapříčiní změnu struktury a funkce orgánových soustav. Mezi predisponující faktory řadíme sníženou imunitu, mikroangiopatii a hyperglykémii.

Nedostatečná obranyschopnost organismu se projevuje především v důsledku sníženého množství inzulínu, hyperglykemie nebo acidózy. Pokles imunitních funkcí je způsoben zejména kongenitální poruchou buněčné a humorální složky. U diabetiků dochází k poškození činnosti polymorfonukleárů a defektu monocytomakrofágového systému, což pozorujeme v podobě sníženého množství monocytů, zpomalení chemotaxe nebo vyšší klidové produkce cytokinů, zůstávající na stejné úrovni i po stimulačním podnětu.

Diabetické změny cév a tkáňová hypoxie usnadňují vznik a postup infekce. Též snižují účinnost antibiotik vlivem zhoršeného průniku léčiva k poškozené tkáni.

V důsledku zvýšené hladiny krevního cukru dochází k již zmíněnému poškození imunitních funkcí. Dále hyperglykémie ovlivňuje infekční proces svou schopností podpořit přilnutí mikroorganismu k povrchu sliznice a jeho následnou reprodukci [9, 10].

3.10.1. Endoftalmitida

Exogenní nebo endogenní endoftalmitida je závažná infekce celého oka, jež může vést k totální slepotě a následné enukleaci či evisceraci bulbu, které zabraňují postupu infekce do okolních tkání. U diabetiků bylo prokázáno zvýšené riziko pooperační bakteriální endoftalmitidy a to především kvůli zmíněnému snížení imunity a pomalejšímu procesu hojení [5, 14].

3.10.2. Mukormykóza

Mukormykóza častěji postihuje osoby se značně oslabenou imunitou a diabetiky, obzvláště pokud jsou ve stádiu ketoacidózy. Tuto poměrně vzácnou, ale velmi agresivní mykotickou infekci způsobují plísňě řádu Mucorales, jež se běžně nachází v oblasti nosohltanu a faryngu. Infekce obvykle začíná v paranazálních dutinách a odtud se rozšiřuje do plic nebo do okolních tkání, kde může dojít ke vzniku orbitocelulitidy. Mezi klinické projevy řadíme tmavá seškvařená místa poškozené sliznice, exoftalmus, ptózu, oftalmoplegii, chemózu spojivky, diplopii, sníženou zrakovou ostrost a bolest v oblasti orbity a obličeje. Při šíření infekce krevními cévami a napadení mozkové tkáně je prognóza velmi nepříznivá a onemocnění v polovině případů končí smrtí do dvou týdnů od počátku infekce. Léčebná strategie spočívá v podávání Amfotericinu B, chirurgickém odstranění poškozené sliznice a co nejlepší kompenzaci diabetické ketoacidózy [2, 10, 14].

4. Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie (DR) je souhrnné označení pro mikrovaskulární nezánettivé onemocnění postihující všechny vrstvy sítnice. Spolu s kataraktou, glaukomem, věkem podmíněnou makulární degenerací a zákaly v rohovce se DR nachází na prvních příčkách seznamu příčin praktické slepoty na celém světě. Cílem lékařů a ostatního zdravotnického personálu spolupracujícího s diabetiky je předejít nevratnému poškození zrakových funkcí. A to jednak správnou edukací pacienta o důležitosti stabilizace hodnot glykémie a dále časným záchytem komplikací tohoto onemocnění a jeho vhodnou léčbou [10, 14].

4.1. Epidemiologie

Za faktory ovlivňující incidenci a prevalenci tohoto onemocnění považujeme především délku trvání a typ diabetu. Incidence u DM1T vzrůstá z 2-7% po dvou letech od diagnózy nemoci na 50% po 10 letech. Z toho čtvrtina nemocných trpí proliferativní formou diabetické retinopatie. I přesto, že se DR objevuje ve stále nižším věku, u mladých pacientů s DM1T se jen zřídka rozvine dříve než 5 let po začátku onemocnění. V případě DM2T se DR manifestuje podstatně dříve, u pětiny pacientů je to do dvou let po zjištění onemocnění. V některých případech je diabetes diagnostikován až na základě degenerativních změn na očním pozadí. Kolem 10 let je incidence shodná u obou typů diabetu a po 20 letech trvání se některá forma DR objeví u 80-100% pacientů s DM1T a u 60% pacientů s DM2T.

Statistiky Spojených států amerických poukazují na nárůst počtu nemocných s diabetem i vyšší četnost diabetické retinopatie. Tuzemský Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR svými údaji shrnujícími rok 2013 jen potvrzuje celosvětovou tendenci zvyšování počtu pacientů s DM, DR i jinými chronickými komplikacemi diabetu, jak můžeme pozorovat v následující tabulce [5, 38, 42].

Rok	Podíl počtu chronických komplikací diabetu na 1 000 léčených diabetiků	Diabetická retinopatie		
		celkem	z toho	
			proliferativní	slepota
2006	260	85 294	19 055	2 447
2007	271	88 315	20 902	2 335
2008	270	90 586	21 505	2 313
2009	283	94 402	22 729	2 386
2010	284	96 964	23 565	2 513
2011	290	99 779	25 051	2 280
2012	287	100 662	25 533	2 230
2013	292	102 783	27 073	2 458

Tabulka 2: Vývoj chronických komplikací diabetu v ČR

4.2. Faktory ovlivňující vznik a vývoj onemocnění

Kromě výše zmíněné doby trvání diabetu a jeho typu je zde několik dalších činitelů podílejících se na výskytu a průběhu diabetické retinopatie. Významnou roli hraje metabolická kompenzace onemocnění, představovaná hladinou glykovaného hemoglobinu. Tato hodnota ukazuje stav kompenzace spolehlivěji než glykémie. Pokud se léčbou podaří udržet hladinu glykovaného hemoglobinu pod 10%, riziko rozvoje poškození sítnice je výrazně sníženo. Také systémová hypertenze, těhotenství a anémie se ukázaly jako významné faktory zhoršující sítnicové poškození v důsledku DR. Bylo prokázáno, že vyšší hladina cholesterolu a triacylglycerolů přispívá k rozvoji diabetické retinopatie a též dochází k častějšímu nálezu tvrdých exsudátů na sítnici. Byla nalezena souvislost DR s věkem. Například v pubertě se člověk stává náchylnějším k jejímu vzniku zejména z důvodu vyšší stimulace sekrece insulin-like growth faktoru, který se objevuje ve větší míře i u dospělých s již vyvinutým onemocněním. Dále se poukazuje i na vliv pohlaví, kdy u mužů dochází k projevům onemocnění do 45 let, zatímco u žen je to až o něco později [5, 14, 38].

4.3. Patofyziologie

Defekty fyziologických procesů při diabetické retinopatii nejsou zcela dokonale objasněny. Jedná se o značně složitý systém, jehož mechanismus se ani po dlouholetém zkoumání nepodařilo přesně odhalit. Za etiopatogenetický faktor můžeme s jistotou

považovat kolísání glykémie a její dlouhodobě zvýšenou hladinu, vedoucí k celé řadě patologických procesů [14, 24].

4.3.1. Hemoretinální bariéra

Hemoretinální bariéra (HRB) slouží jako rozhraní mezi cévní soustavou a senzoricými buňkami sítnice. Její hlavní úlohou je svou činností ochránit nervovou složku sítnice a udržovat stále prostředí tak, aby byl umožněn bezchybný převod nervových vzruchů.

Poškozením její funkce vlivem chronické hyperglykémie dochází k ukládání produktů pokročilé glykace (AGE) do bazální membrány retinálních kapilár, což můžeme pozorovat jako její znatelné zesílení. AGE umí změnit funkci dalších proteinů, a proto se mohou podílet na větším množství procesů, než je nám dosud známo. Vyšší koncentrace těchto látek má toxický vliv na gliové buňky a pravděpodobně i na pericyty, jež jsou součástí kapilární stěny a jako takové jsou nezbytné pro její pevnost a odolnost. Odumírání pericytů způsobí zhoršení činnosti endoteliálních buněk, dochází ke ztenčení cévní stěny a možnému následnému vzniku mikroaneurysmat či intraokulárních hemoragií. Značný vliv má také zvýšená schopnost adheze leukocytů k buňkám endotelu. Ta nejen že podporuje destrukci samotných endotelových buněk a pericytů, ale svým shlukováním mohou leukocyty způsobit přímou kapilární okluzi. Buňky endotelu diabetických pacientů se vyvíjí do abnormálních tvarů a s progredujícím onemocněním se pozvolna ztenčují až nakonec dochází k jejich úplnému zániku. Dále ve stěnách kapilár nastává uvolnění těsných spojů, čímž je umožněn neselektivní přestup molekul skrz HRB.

Všechny tyto procesy současně vedou k poruše hemoretinální bariéry a vzniku acelulárních kapilár, kterými přestává proudit krev a dochází k rozvoji sítnicové ischemie [5, 14, 24].

4.3.2. Vazoaktivní faktory

Dalšími spolučiniteli podílejícími se na patofyziologii diabetické retinopatie jsou vazoaktivní faktory, zastoupené především vaskulárním endotelovým růstovým faktorem (VEGF), histaminem, proteinkinázou C, angiotenzinem II a matrixmetalproteinázami.

Fyziologická funkce vaskulárního endotelového faktoru spočívá ve stimulaci růstu a hojení tkáně. U pacientů s DR však tento angiogenní faktor vykazuje vyšší hladiny. Hypoxie, vyvolaná konstrikcí nebo rozpadem cév, a hyperglykemie fungují jako iniciátor pro sekreci VEGF, který pak svou činností zvýší permeabilitu a zejména neovaskularizaci v oblasti sítnice. Spolu s histaminem se také podílí na uvolňování těsných spojů, jež se projeví dalším zvýšením propustnosti cévní stěny. Enzym proteinkináza C má 12 izoform, nejpodstatnější

z nich se nazývá PKC- β . Její koncentrace stoupá v přímé závislosti na úrovni glykemie a při její vyšší hodnotě klesá průtok krve cévním řečištěm jako následek endoteliny řízené vazokonstrikce. Angiotenzin II je stimulantem pro tvorbu VEGF a jeho koncentrace je v případě diabetické retinopatie taktéž zvýšená. Dalším vazogenním faktorem je skupina enzymů zvaných matrixmetaloproteinázy. Tyto substance se projevují především u proliferativní formy diabetické retinopatie, kde vystupují jako remodelátory extracelulární matrix a svou činností zvyšují kapilární propustnost [5, 24].

4.3.3. Vitreoretinální rozhraní

V posledních letech se výzkumníci zabývají vzájemným vztahem sklivce a sítnice. Za fyziologického stavu je sítnice ke sklivci volně přiložena, pouze v oblasti papily a maculy je pevně fixována. V případě DR se v důsledku vyšší koncentrace AGE zesilují kolagenní vazby mezi zadním pólem sklivce a vnitřní částí sítnice, které přetrvávají i v případě zkapalnění sklivcové hmoty. Dlouhodobá hyperglykemie napomáhá věkem podmíněným změnám struktury sklivce a přispívá tak k úbytku hyaloidní hmoty a následné trakci mezi sklivcem a sítnicí. V některých případech je zadní sklivcová membrána zesílena infiltrací zánětlivými a gliovými buňkami. Následkem takto vzniklého tangenciálního nebo anterioposteriorního tahu se vyplavují vazoaktivní látky, které stav makulárního a retinálního edému ještě zhoršují [24].

4.4. Klinické příznaky

Při diabetické retinopatii můžeme na bulbu pozorovat celou řadu objektivně zjistitelných změn. V následující kapitole se budeme věnovat nejpodstatnějším z nich [14].

4.4.1. Diabetes 1. a 2. typu

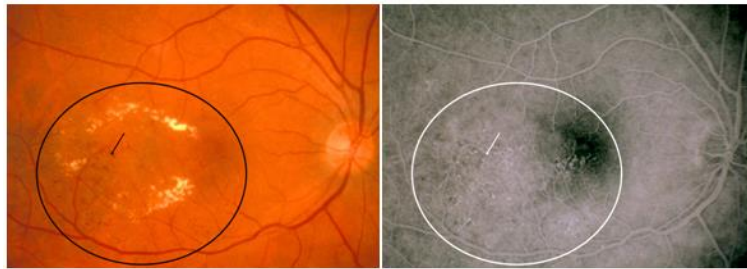
Pacienti s DM1T mají největší procento změn lokalizované ve střední retinální periférii. Nejčastěji zde dochází k okluzi vlasečnic, která způsobí lokální ischemii a hypoxii, následkem čehož se zvýší sekrece VEGF a nově tvořené cévy mohou poškodit vizuální funkce do té míry, že u pacienta dochází k praktické slepotě.

Diabetes 2. typu vykazuje vrchol patologických deformací při zadním pólu oka, kde se vytváří prosakující ložiska z krevních vlasečnic a mikroaneuryzmata. Vlivem těchto změn vzniká makulární edém, který značně zhoršuje centrální zrakovou ostrost [14].

4.4.2. Mikroaneuryzmata

Jako první viditelné léze se obvykle objevují mikroaneuryzmata retinálních kapilár. Jsou to drobné dilatace nejprve venózních částí kapilárního řečiště ve středních vrstvách sítnice, jež

se vytváří na základě oslabené cévní stěny. Výdutě se plní fibrinem a erytrocyty, což v hraničních případech způsobí jejich okluzi. Oftalmoskopicky mikroaneuryzmata pozorujeme jako červené tečky, které jsou svým vzhledem obtížně rozlišitelné od tečkovitých hemoragií. Odlišit je můžeme pomocí fluorescenční angiografie, kdy se aneurysma vyplňuje barvivem a na snímcích září, zatímco hemoragie fluorescenci zabraňují. Takto objevíme větší množství mikroaneuryzmat než jen klasickým oftalmoskopickým vyšetřením. Nejčastěji se aneurysma vyskytuje při zadním pólu oka, především temporálním směrem od makuly a na rozhraní perfundované a neperfundované části sítnice. S postupující převahou neprokrvených oblastí pozvolna dochází k jejich zániku. Sama o sobě nejsou mikroaneuryzmata závažnou komplikací. Jejich nadměrný výskyt ale souvisí se závažnějšími mikrovaskulárními patologiemi, které mohou společně vyústit v totální poškození cévní stěny a následné retinální hemoragie [5, 8, 14].



Obrázek 4: Mikroaneuryzmata v okolí makuly - vlevo barevný snímek, vpravo fluorescenční angiogram

4.4.3. Hemoragie

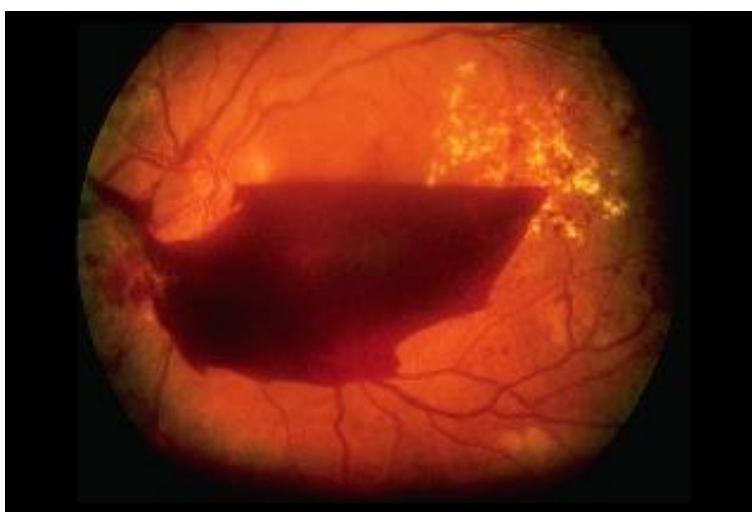
Krvácení při DR můžeme pozorovat v různých vrstvách sítnice a jejího okolí. Resorbují se v řádu několika týdnů až měsíců, obvykle bez následného trvalého funkčního poškození. Podle lokalizace je rozlišujeme na vitreální, preretinální, intraretinální a subretinální [7, 8].

4.4.3.1. Vitreální hemoragie

Krvácení do sklivce neboli hemoftalmus je způsobeno narušením integrity novotvořených cév a je proto spojeno s proliferativní formou diabetické retinopatie. Při spontánní zástavě krvácení se hemoragie mohou velmi rychle samy vstřebat, pokud ale dochází ke krvácení opakovaně, není absolutní resorpce možná. Stejně jako u jiných optických médií i neprůhlednost sklivce vede k náhlé ztrátě zraku. Při dlouhodobém trvání dokonce může být příčinou trvale snížené zrakové ostrosti i přes správně provedenou pars plana vitrektomii v důsledku nevratného poškození sítnice [8, 12].

4.4.3.2. Preretinální hemoragie

Preretinální hemoragie nacházíme zejména v oblasti kolem makuly v prostoru mezi membrana limitans interna a zadní sklivcovou membránou. Stejně jako u vitreálních hemoragií bývají zdrojem novotvořené cévy a je tedy taktéž typickou lézí proliferativní DR. Při oftalmoskopii vytváří při zadním pólu oka velmi charakteristický meniskovitý obrazec, kdy horní rovný okraj představuje hladinu krevního výronu. Pokud nedojde k jejich vylití do sklivce, je resorpce velmi pomalá, v opačném případě se podstatně urychlí. U preretinálních makulárních hemoragií je z tohoto důvodu indikováno laserové otevření membrana limitans interna, které způsobí hemoftalmus, urychlí vstřebávání krve a v důsledku vede ke zlepšení centrální zrakové ostrosti [8, 12].



Obrázek 5: Preretinální hemoragie

4.4.3.3. Intraretinální hemoragie

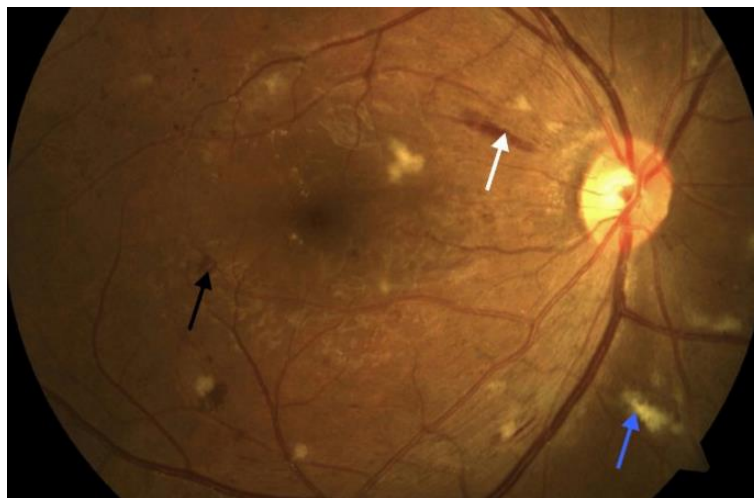
Při protržení stěny mikroaneurysmat, kapilár nebo venul se rozvíjí intraretinální krvácení, jehož tvar je závislý na umístění v sítnicové struktuře.

Nejblíže vnitřního povrchu sítnice vznikají hemoragie plaménkovité. Dosahují rozměrů maximálně o velikosti 1,5 mm a tvarově se přizpůsobují vrstvě nervových vláken, ve které se nachází. Pozorujeme je nejvíce v temporálních oblastech. U DR se vyskytují zřídka, obvyklejší jsou při arteriální hypertenzi

Jak napovídá název, tečkovité hemoragie mají podobu drobných bodů, uložených v zevní plexiformní nebo vnitřní jádrové vrstvě. Bývají pozorovány v temporální části makuly, temporálně od ní a na rozhraní neperfundované oblasti sítnice, často v blízkosti mikroaneurysmat.

Skvrnité hemoragie se nachází mezi vnitřním a vnějším plexem retinálních cév. Jsou barevně variabilní od světle červené po tmavě rudou. Obvykle se nevyskytují samostatně, ale ve shlucích na jakémkoliv místě sítnice, které není dostatečně zásobeno kyslíkem, nebo při jeho kraji. Spolu s tmavým difúzním krvácením svědčí o závažnějším poškození sítnice. Difúzní krvácení se bez problému resorbuje během několika měsíců, pokud se ale objevuje ve větším množství, je důležité počítat s neovaskularizací duhovky.

Typem intraretinálního krvácení jsou pentaloidní hemoragie, připomínající okvětní lístky. Tvoří se v povrchových vrstvách ischemické, především periferní, sítnice. Patagnostický význam však není dosud uspokojivě vysvětlen [6, 8, 12, 14].



Obrázek 6: Plaménkovitá hemoragie (bílá šipka), tečkovitá hemoragie (černá šipka) a vatovité ložisko (modrá šipka)

4.4.3.4. Subretinální hemoragie

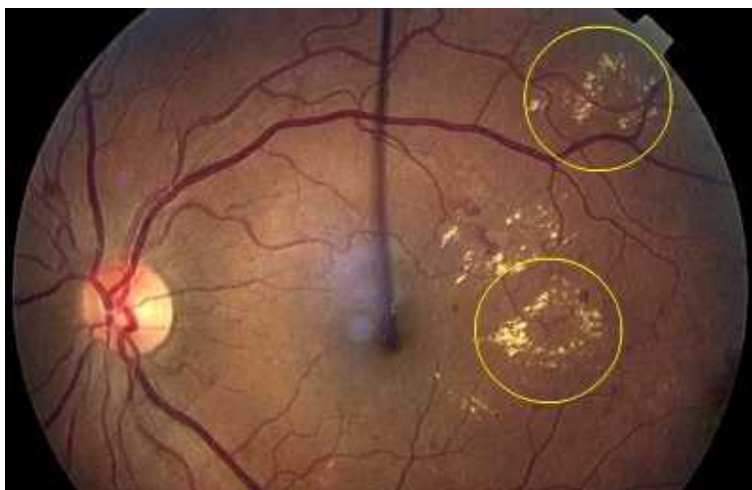
Subretinální hemoragie se u DR objevují zřídka, většinou jako komplikace neadekvátní laserové fotokoagulace. Při použití nadbytečné intenzity laserového paprsku se může vyskytnout porucha Bruchovy membrány, která se projeví jako choroideální neovaskularizace. U křehkých novotvořených cév pak snadno dochází k ruptuře jejich stěny a následnému krvácení, jež můžeme na sítnici pozorovat jako tmavě červené, neohrazené ložisko [8].

4.4.1. Tvrdá ložiska

Jako tvrdá ložiska označujeme sítnicová depozita tukové a proteinové povahy prostupující z mikroaneurysmat a dilatovaných kapilár. Tyto struktury propouštějí z krevní plazmy i látky o vyšší molekulové hmotnosti, jež jsou za fyziologického stavu udržovány v krevním řečišti.

Tvrdá ložiska mají na sítnici podobu výrazných, žlutých, ohraničených okrsků a jejich přítomnost v makule svědčí o progresi diabetické retinopatie.

Tvrdé exsudáty se nachází ve vnitřní a zevní plexiformní vrstvě v podobě malých tečkovitých, větších hrudkovitých nebo velkých splývavých ložisek. Tečkovitá tvrdá ložiska představují makrofágy vyplněné tuky či bílkovinami. Hrudkovitá ložiska bývají pozorována při resorpci intracelulárního retinálního edému na jejím povrchu. Plošné tvrdé exsudáty prstencovitého tvaru se formují kolem prosakujícího mikroaneurysmatu difúzním hromaděním. Pokud se lipoproteiny v sítnici vyskytují delší dobu, může dojít k nevratnému poškození zevních vrstev, například ke zjizvení retinálního pigmentového epitelu, jež vede ke snížení periferní nebo centrální zrakové ostrosti. Po fotokoagulaci se obvykle postupně vstřebávají, ale pod retinálním pigmentovým epitelem se taktéž vytvoří jizva a objeví se i nepatrné poškození funkce [1, 8, 12].



Obrázek 7: Tvrdá ložiska

4.4.2. Vatovitá ložiska

Vatovitá nebo též měkká ložiska jsou bílé, neohraňené oblasti v senzické sítnici zejména při zadním pólu oka. Objevují se při akutním infarktu arteriol ve vrstvě nervových vláken. Svou přítomností dokazují pokročilou ischemii sítnice. Pokud dojde k obnovení průtoku krve cévou a znovu okysličení postižené oblasti, mohou se vatovitá ložiska samovolně postupně vstřebat do tří až šesti měsíců. Obvykle je pozorujeme současně s plaménkovými hemoragiemi, za nějakou dobu se kolem nich utvoří i shluk mikroaneurysmat [8, 14].

4.4.3. Edém

Edém sítnice může být dvojího druhu, intracelulární nebo extracelulární.

Následkem rozlehlé kapilární neperfüze nevznikají jednotlivá vatovitá ložiska, ale rozvíjí se ucelený otok nervových vláken a gangliových buněk označovaný jako intracelulární edém. Biomikroskopicky pozorujeme šedobělavou sítnici, při fluorescenční angiografii jej vidíme jako místa hyperfluorescence v důsledku patologického prosakování. Po skončení akutní fáze otoku, sítnice přichází o svůj zakalený vzhled, ale nedochází k obnovení krevního zásobení, což se projeví atrofií zevních vrstev sítnice, především retinálního pigmentového epitelu.

Extracelulární edém se tvoří kvůli porušené hemoretinální bariéře, která má vyšší propustnost. Intravaskulární tekutina prosakující z mikroaneurysmat a dilatovaných kapilár se kumuluje v zevní plexiformní vrstvě sítnice a vyvolává snížení transparentnosti tkáně [8, 14].

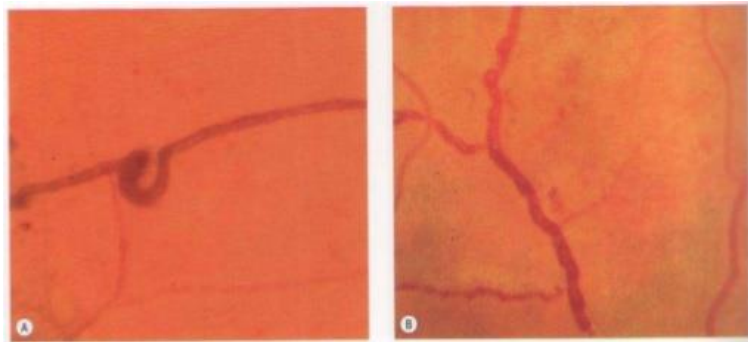
4.4.4. Venózní abnormality

Postupující DR způsobuje zejména venózní změny, souhrnně označované jako diabetická flebopatie. Rozlišujeme dilatace cév, korálkový vzhled a venózní kličky.

První a nejčastější změnou v důsledku diabetu je dilatace žil související se sníženým napětím cévní stěny, doprovázené zrychleným průtokem krve cévami. Obojí je snahou o kompenzaci sítnicové ischemie.

Korálkovitý vzhled větších žil je projevem alternace zúžených a rozšířených úseků žilní stěny. Přítomnost tohoto nálezu dokazuje výrazně zhoršený průtok krve sítnicí. Takto defektní žíly jsou vždy projevem těžké formy neproliferativní diabetické retinopatie a jsou určeny k ošetření laserovou panretinokoagulací.

Na větších žilních kmenech se mohou objevovat také venózní kličky, které jsou místem odchýlení od původního průběhu. Bývají nazývány také jako omega kličky, a to kvůli svému tvaru, který je podobný řeckému písmenu omega. Tyto kličky vznikají fokální sklivcovou trakcí nebo jsou to kolaterály vytvořené po okluzi žilního úseku [8, 12, 14].

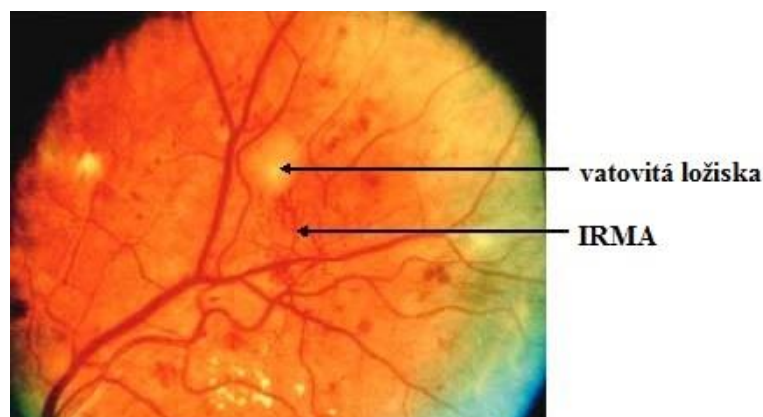


Obrázek 8: A - venózní klička, B - koráلكová žíla

4.4.5. Intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA)

Výskyt intraretinálních mikrovaskulárních abnormalit je indikátorem progresu proliferativní DR v těžkou formu. Patologické cévy se dilatují a stávají se kolaterálními kanály arterií a venul na rozhraní perfuzní a nonperfuzní sítnice. Vznikají v blízkosti větších vén a rozrůstají se směrem do středu neprokrvené části. Vyskytují se v oblasti ohraničené membrana limitans interna, nejsou proto v případě poškození příčinou vitreálního nebo preretinálního krvácení.

Často dochází k záměně IRMA s preretinálními neovaskularizacemi, které prorůstají skrz membrana limitans interna až na povrch sítnice. Velmi dobře je můžeme diferencovat pomocí fluorescenční angiografie, při které IRMA nevykazuje žádné významné průsaky, ale v případě neovaskularizací je únik fluoresceinu z cév dobře patrný [8, 12, 14].



Obrázek 9: Vatovitá ložiska a IRMA

4.4.6. Bílé cévy

Za bílé cévy jsou považovány kapiláry, tepny i žíly, jejichž stěny se při oftalmoskopickém vyšetření jeví jako bílé nebo šedavé úzké proužky. Jejich zesvětlení je způsobeno obliterací

cévy v důsledku zúžení nebo okluze, které zapříčiní ischemii okolní tkáně. Takto zasažená céva je slabší než cévy fyziologické. Jestliže bílé cévy nalezneme v periferní sítnici, je nutná panretinální fotokoagulace. V případě jejich objevení v oblasti fovey, dochází ke snížení vizu následkem ischemické makulopatie [8, 12, 14].

4.4.7. Fokální retinální deprese

Fokální retinální deprese je nedlouho pozorovaná léze při diabetické retinopatii, jež má podobu ohraničených tmavých ztenčení sítnice kolem fovey. Tyto oblasti jsou pak ve shodě s paracentrálními skotomy, pozorovanými při vyšetření zorného pole. Stejně jako bílé cévy se typicky objevují u ischemické makulopatie [14].

4.4.8. Fibrovaskulární proliferace

K zesílené tvorbě fibrózní tkáně dochází spolu s rozvojem neovaskularizací. Čím jsou neovaskularizace silnější, tím více fibrózní složka převládá. Vznikající tkáň se kontrahuje, čímž dochází k tahu v okolních strukturách. To může vyústit v trakční odchlípení sítnice nebo vytržení cév, jež vyvolává hemoftalmus a preretinální hemoragie. Fibrózní tah kolem cévních arkád může vyvolat trakční odchlípení makuly podstatně snižující vizus. K minimalizaci dopadů je ihned indikována pars plana vitrektomie [8, 14].

4.4.9. Neovaskularizace

Hypoxií indukované neovaskularizace jsou novotvořené cévy, jež rostou pod vlivem vazoproliferativních faktorů, které se v případě nonperfuze a ischemie vyplavují ve větším množství. Nově vznikající cévy bývají častěji původu venózního než arteriálního. Jejich vývoj může být způsoben proliferací endotelových buněk na základě IRMA nebo se vyvíjí samostatně od začátku.

Cévní stěny neovaskularizací jsou velmi křehké a vysoce propustné, čímž podporují tvorbu edémů a hemoragií. Již zmiňovaný společný postup fibrovaskulární tkáně a změny jím způsobené jsou dalšími negativními dopady.

Podle místa výskytu neovaskularizace dělíme na sítnicové, neovaskularizace papily zrakového nervu a na neovaskularizace duhovky [5, 8, 14].

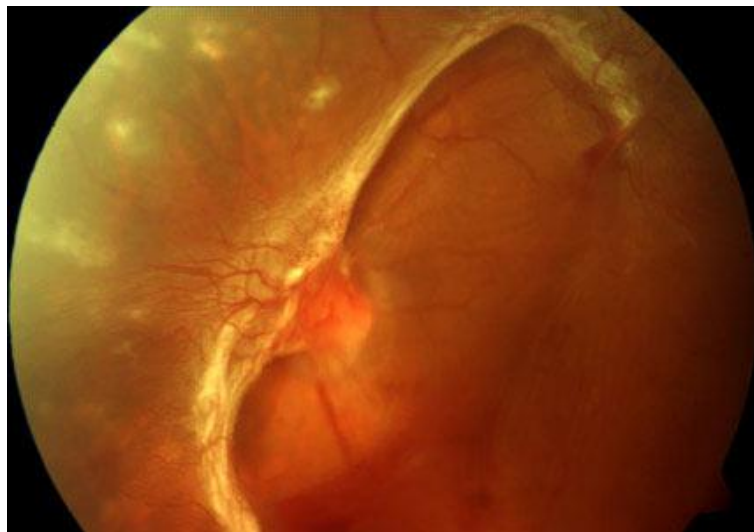
4.4.9.1. Neovaskularizace sítnice (NVS)

Sítnicové neovaskularizace se rozkládají ve větší vzdálenosti od papily zrakového nervu než je její průměr. Jemné novotvořené cévy vyrůstají nad membrana limitans interna zejména v neperfundovaných oblastech při zadním pólu oka. Na fluorescenční angiografii aktivních cév pozorujeme rychlé plnění a prosakování.

Ploché retinální neovaskularizace prorůstají velmi rychle před sítnicí a do sklivcového prostoru, kde velmi často dochází k jejich krvácení. Obvykle se rozkládají při okraji sítnice v podobě rozličných tvarů. Podél zadní plochy sklivce také prorůstají progredující sítnicové neovaskularizace hojně doprovázené fibrózní tkání [8, 14].

4.4.9.2. Neovaskularizace papily zrakového nervu (NVD)

Papilární neovaskularizace jsou takové, které leží přímo na terči zrakového nervu, nebo ve vzdálenosti do jednoho papilárního průměru. Tato lokalizace nových cév je pravděpodobně způsobena nedokonalou membrana limitans interna dané oblasti. NVD jsou obvykle původu choroidálního, méně často retinálního a prorůstají směrem k cévním arkádám. Objevují se, pokud více jak jedna čtvrtina sítnice není zásobována krví. V počátku tvoří drobnou síť na papilárním povrchu, postupně mohutní a při další progresi onemocnění přestupují okraj terče, kde se větví kolem cévních arkád, nebo vystupují směrem k zadní ploše odloučeného sklivce. Neléčené neovaskularizace vedou ke sklivcovým či preretinálním hemoragiím, v polovině případů dokonce až ke slepotě. Po léčbě NVD cévy kolabují a zůstávají po nich fibrózní stopy [8, 14].

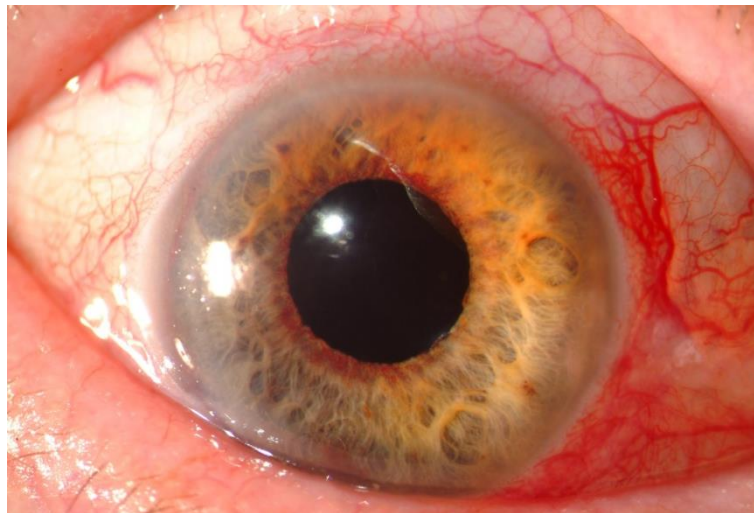


Obrázek 10: Neovaskularizace terče zrakového nervu spolu s fibrovaskulárními proliferacemi

4.4.9.3. Neovaskularizace duhovky a komorového úhlu

Retinální ischemie velkého rozsahu nevedou jen k neovaskularizacím sítnice, ale rozšiřují se i do komorového úhlu a duhovky. Nové jemné cévy vyrůstají nejprve kolem zornice a poté se šíří celou duhovkou. Cévy jsou doprovázeny fibrózní tkání, která se kontrahuje, a tím může dojít ke změně tvaru pupily v důsledku ektropia duhovky, a ke vzniku zadních synechií. Také

trámčinu komorového úhlu napříč prorůstají novotvořené cévy, jež postupně mohutní. Krvácení z jemných cév, fibrotické změny a exsudace bílkovin pozvolna uzavírají komorový úhel, což vyústí v sekundární neovaskulární glaukom. Panretinální fotokoagulace zabraňuje vzniku nebo alespoň zhoršení stavu rubeózy. V případě neúspěchu někteří lékaři doporučují přímou fotokoagulaci novotvořených cév. Tento zákrok je však podstatně náročnější a dlouhodobé výsledky zatím nebyly dostatečně prokázány [5, 12, 14].



Obrázek 11: Neovaskularizace duhovky

4.4.10. Odchlípení sítnice

Propojení sítnice se sklivcem fibrovaskulárními svazky je velmi podstatné pro rozvoj trakčního odchlípení sítnice. Pokud je zadní plocha sklivce částečně odloučena a současně dochází ke kontrakci vitreoretinálních adhezí, cévy jsou vytahovány spolu s okolní sítnicí směrem do nitra oka. Takto vzniká trakční odchlípení sítnice zejména při zadním pólu oka. Makula většinou bývá dlouhou dobu ušetřena. Pokračujícím nadměrným tahem se sítnice často natrhává a trakční odchlípení se přeměňuje na trakčně-rhegmatogenní. Riziko vzniku amoce sítnice je větší u diabetiků prvního typu a při proliferativní DR. Pokud není odchlípení v okolí makuly, může být dlouhou dobu beze změny, a proto není nutná žádná specifická léčba. Laserové ošetření vyvolá svršťování sítnice a progresi trakční amoce a je proto kontraindikováno. Pokud je ohrožena makula, přistupuje se k vitrektomii, jež uvolní trakci a umožní zpětné přiložení sítnice k retinálnímu pigmentovému epitelu [5, 12, 14].

4.5. Subjektivní příznaky

Diabetická retinopatie je většinu času bez subjektivně zachytilných symptomů. Pokud není postižena makula, retinopatie postupuje, aniž by pacient pociťoval zhoršení vidění. Je

velmi důležité dbát na to, aby pacienti s diabetem chodili na pravidelné prohlídky k očnímu lékaři, který je schopen patologické změny odhalit v jejich počátku. Ve chvíli, kdy se objeví zřetelné zhoršení zrakových funkcí, je často poškození sítnice velmi rozsáhlé a léčebné metody jsou hůře proveditelné, méně účinné a v některých případech dokonce nerealizovatelné. Návrat zraku na původní úroveň tudíž není možný.

Symptomatický pacient nejčastěji pozoruje snížení vízu, dále pak stabilní či labilní výpadky v zorném poli, světelné záblesky a rozostřené nebo zvlněné vidění. Subjektivně zaznamenané zhoršení zraku pacienta dovede k očnímu lékaři, který obvykle diagnostikuje makulární edém nebo proliferativní formu diabetické retinopatie [8, 14].

4.6. Klasifikace

Základní mezinárodní klasifikace rozlišuje DR podle závažnosti retinálních mikrovaskulárních změn a neovaskularizací sítnice na neproliferativní nebo proliferativní. Dále se uvádí, zda je přítomna diabetická makulopatie či nikoliv. Podrobnější dělení je ukázáno v tabulce 2 [5, 14].

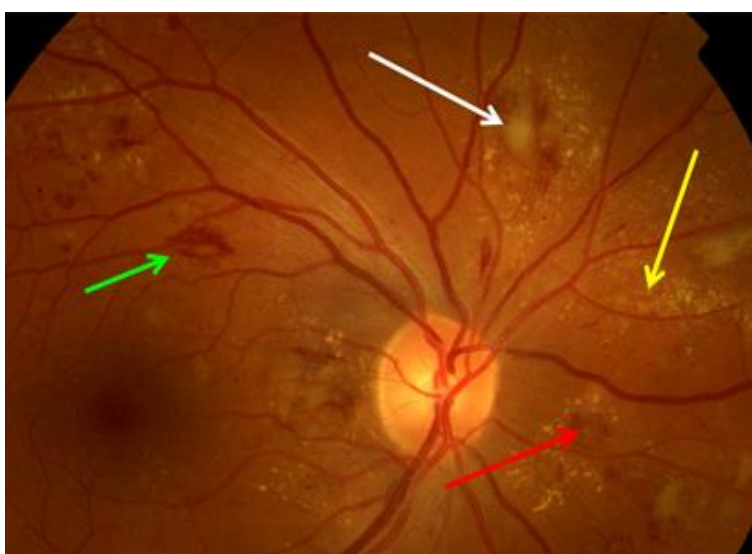
Neproliferativní diabetická retinopatie	Počínající
	Středně pokročilá
	Pokročilá
Proliferativní diabetická retinopatie	Počínající
	Vysoce riziková
	Pokročilá
Diabetická makulopatie	Fokální
	Difuzní
	Cystoidní
	Ischemická makulopatie
	Smíšená

Tabulka 3: Klasifikace diabetické retinopatie

4.6.1. Neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR)

Neproliferativní formu diabetické retinopatie můžeme očekávat zejména u starších diabetiků druhého typu. Snížení vize se objevuje jako následek diabetické makulopatie, která se u těžších forem zpravidla projeví.

Klinický obraz NPDR je tvořen mikroaneurysmaty, která pozorujeme jako primární příznak. Postupně se přidávají tečkovité, plaménkovité a skvrnitě hemoragie spolu s tvrdými i vatovitými ložisky. Z žilních deformit nacházíme všechny tři typy diabetické flebopatie a IRMA. Členění na počínající, středně pokročilou a pokročilou neproliferativní diabetickou retinopatii určujeme podle množství a závažnosti výše uvedených komplikací [4, 14].



Obrázek 12: NPDR - intraretinální krvácení (zelená šipka), měkká ložiska (bílá šipka), mikroaneurysmata (červená šipka), tvrdé exsudáty (žlutá šipka)

4.6.1.1. Počínající NPDR

Prvními lézemi počínající nebo také lehké formy je všeobecná žilní dilatace, mikroaneurysmata a tečkovité hemoragie. Poslední dvě zmiňované se objevují zejména v obou temporálních kvadrantech. Krvácení jsou většinou izolovaná, zřídka pozorujeme jejich shluky či větší skvrnitě hemoragie a také tvrdá ložiska. Není indikována žádná specifická léčba a dostačuje pravidelné docházení na lékařské prohlídky, které včas odhalí případnou progresi onemocnění. V této fázi je zásadní informovat pacienta o důsledcích hyperglykemie a apelovat na správnou kompenzaci diabetu a dodržování léčebného režimu [8, 12, 14].

4.6.1.2. Středně pokročilá NPDR

S progredujícím onemocněním se zvyšuje počet hemoragických shluků, mikroaneurysmat a tvrdých exsudátů. Zároveň s jejich počtem se zvyšuje i rozsah jednotlivých lézí, které se objevují napříč celou sítnicí. Charakteristický je výskyt vatovitých ložisek, žilních anomálií a IRMA. Středně pokročilá NPDR je diagnostikována pokud se nejméně ve dvou kvadrantech objeví alespoň dvě ze tří výše zmíněných poruch typických pro tuto formu. Jestliže nedochází ke snížení zrakové ostrosti, není ani v tomto případě indikována laserová terapie [8, 12, 14, 37].

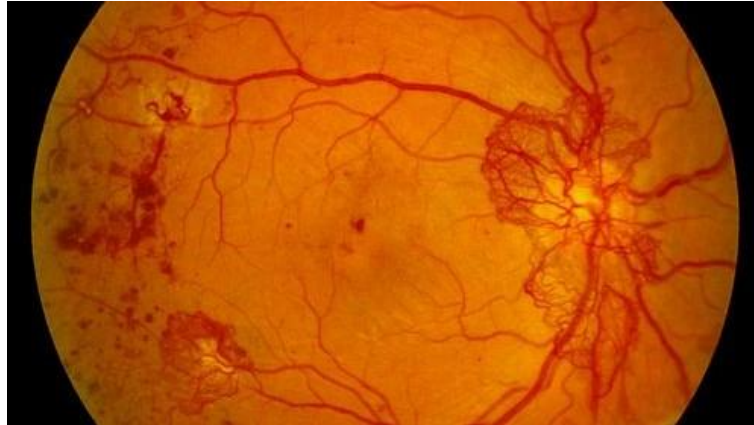
4.6.1.3. Pokročilá NPDR

Pokročilá neboli těžká forma NPDR byla dříve nazývána jako preproliferativní DR. Tento název je založen na skutečnosti, že všechny čtyři sítnicové kvadranty jsou postiženy patologickými změnami. Nacházíme velký počet mikroaneurysmat, intraretinálních hemoragií různého typu, tvrdá a vatovitá ložiska, bílé cévy, IRMA a korálkové žíly a změny retinálního pigmentového epitelu. Podle ETDRS studie je určeno pravidlo 4-2-1, které klasifikuje diabetika s pokročilou NPDR buď jako pacienta s hojným výskytem retinálních hemoragií ve všech kvadrantech, nebo objevením korálkovitých žil minimálně ve dvou kvadrantech, a naposledy nález IRMA nejméně v jednom kvadrantu. Dříve užívaný termín velmi těžká NPDR znamenal výskyt alespoň dvou kritérií z pravidla 4-2-1. Provedení PRF je v tomto případě nutné, jelikož vede ke stabilizaci stavu a působí preventivně proti progresi do PDR [8, 12, 14, 27].

4.6.2. Proliferativní diabetická retinopatie (PDR)

Jedinci s proliferativní diabetickou retinopatií tvoří asi deset procent z celkového počtu pacientů s DR. Postihuje zejména diabetiky prvního typu, ohroženější skupinou jsou děti a mladiství. Nebezpečí PDR spočívá v přidružených komplikacích, které reverzibilně či permanentně snižují zrakovou ostrost, a v diabetické makulopatii, jež může být také součástí tohoto onemocnění. Aby byla prognóza příznivá, je v tomto případě nutná včasná diagnóza a bezodkladná léčba.

Nález na očním pozadí při PDR zahrnuje navíc neovaskularizace v oblasti sítnice i disku zrakového nervu, sklivcové a preretinální hemoragie, proliferaci vaziva a nakonec odchlípení sítnice a neovaskularizaci duhovky. Dělení na počínající, vysoce rizikovou a pokročilou formu je dáno rychlostí postupu a závažností a umístěním novotvořených cév [5, 8, 12, 14].



Obrázek 13: PDR - neovaskularizace sítnice i disku zrakového nervu

4.6.2.1. Počínající PDR

Prvotním symptomem počínající proliferativní diabetické retinopatie jsou cévní neovaskulární kličky na sítnici nebo přímo na disku zrakového nervu, kde dosahují maximálně 1/4 jeho plochy. Tyto kličky se postupně rozrůstají až do podoby povrchové spletité sítě. Součástí nálezu jsou i léze neproliferativní formy jako jsou mikroaneurysmata a žilní abnormality [8, 14].

4.6.2.2. Vysoce riziková PDR

U vysoce rizikové PDR je již velká pravděpodobnost trvalé ztráty zraku následkem komplikací. Diagnostika tohoto stupně je podmíněna přítomností NVD většího rozsahu než 1/3 jeho plochy, nebo velikosti NVD 1/4 až 1/3 plochy disku zrakového nervu kombinované s preretinální či vitreální hemoragií, nebo NVS větší než polovina terče spolu s preretinálním či sklivcovým krvácením. I v tomto případě zde nacházíme četné léze neproliferativní DR [8, 14].

4.6.2.3. Pokročilá PDR

Nejzávažnější stupeň PDR je charakterizován přítomností opakovaných rozsáhlých hemoragií a preretinální proliferace fibrózní tkáně. Oba dva jevy mohou být příčinou následné trakce, jež může vést k odchlípení sítnice. Při pokročilé PDR je již neovaskularizace mohutně rozvinuta i v duhovce a případně i v komorovém úhlu, kde způsobí vznik neovaskulárního glaukomu [8, 14].

4.6.3. Floridní diabetická retinopatie

Floridní diabetická retinopatie obvykle nepatří do běžné klasifikace. Začíná jako těžká forma ischemické NPDR velmi rychle progredující do vysoce rizikové PDR. Je možné

ji pozorovat u špatně kompenzovaných mladých pacientů s DM1T. Bývá spojena s neuropatií, hypertenzí a renálním selháváním. Primární léčba je zaměřena na správnou kompenzaci glykémie. Je nutné zavčas zahájit panretinální fotokoagulaci sítnice a při jejím neúspěchu je indikována bezprostřední pars plana vitrektomie [14, 31].

4.6.4. Diabetický makulární edém (DME)

Diabetický makulární edém, též označovaný jako diabetická makulopatie, je jednou z hlavních příčin zhoršení zrakové ostrosti diabetiků, jež může vést až k praktické slepotě. DME se může objevit v kterékoliv fázi neproliferativní i proliferativní diabetické retinopatie. Její rozvoj tedy nesouvisí se závažností sítnicového poškození, naopak se velmi často objevuje v počátečních fázích NPDR, či dokonce před jejím vznikem. DME je charakterizován abnormálním ztlustěním sítnice způsobeným hromaděním tekutiny z patologicky propustných cév a přítomností tvrdých exsudátů v oblasti 1,5mm od centra makuly. Propustnost cév lze pozorovat i při FAG, kdy je velmi dobře vidět prosakování fluoresceinu [1, 8, 14, 19].

4.6.4.1. Fokální makulární edém

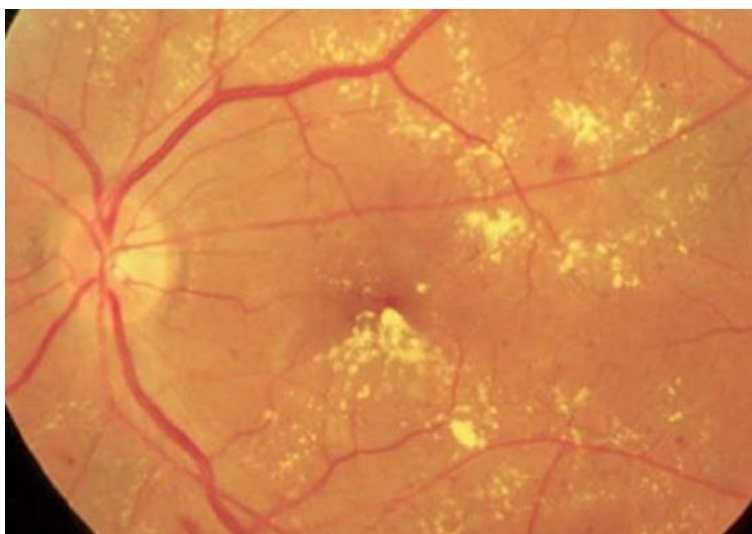
Fokální makulární edém je způsoben prosakováním z žilních abnormalit, jednotlivých mikroaneurysmat nebo jejich shluků. Vzniklý otok sítnice je ohraničen osamocenými nebo propojenými tvrdými exsudáty, jež někdy tvoří prstenec kolem místa prosakování zvaný circináta. Tento typ edému ošetřujeme fokální laserovou fotokoagulací, kdy se na základě fluorescenční angiografie zaměřujeme přímo na prosakující mikroaneurysmata a edematózní plochu [1, 8, 12, 19].



Obrázek 14: Fokální makulární edém

4.6.4.2. Difuzní makulární edém

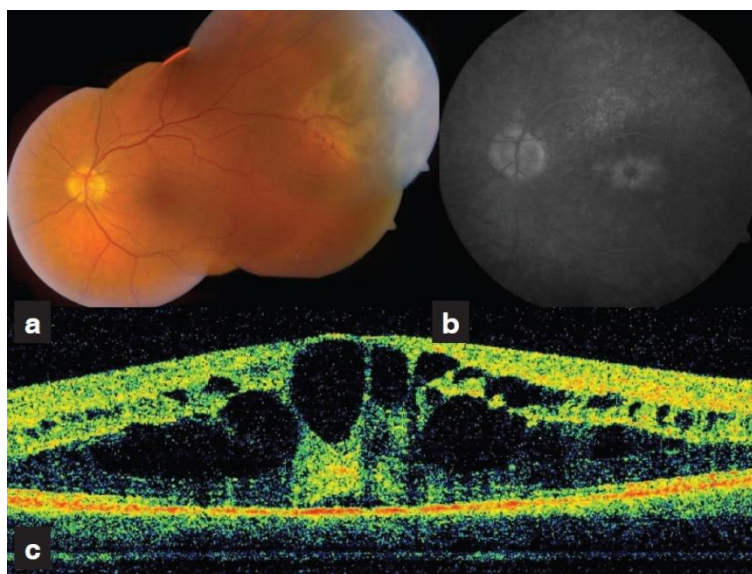
Vznik difuzního makulárního edému je podmíněn rozsáhlým poškozením perifoveálních kapilár, kapilár hlubokého cévního řečiště, přítomností patologických arteriol, mikroaneurysmat a všeobecně dilatovaných cév. Projevuje se různými obrazy od mírného difuzního edému až po masivní prosakování sítnice šedavé barvy. Obvykle bývá symetricky na obou očích. Difuzní edém je nutné ošetřit mřížkovou laserovou fotokoagulací, avšak ani tehdy není zaručeno zpomalení progresu a obvykle nedojde ani ke zlepšení vize [1, 12, 14, 19].



Obrázek 15: Difuzní makulární edém

4.6.4.3. Cystoidní makulární edém

Difuzní makulární edém je mnohdy doprovázen cystoidním makulárním edémem, který se primárně tvoří ve vnitřní jádrové a zevní plexiformní vrstvě. Typickým znakem je absence tvrdých ložisek a pozdní akumulace fluoresceinového barviva při FAG. Na fluoroangiogramu můžeme následně pozorovat charakteristické obrazce ve tvaru květu, jehož střed je situován do foveoly. Někdy je možno pozorovat i hluboké prosakování nejen ze sítnicových cév, ale i z cév choriokapilaris ležících pod porušeným retinálním pigmentovým epitelem [8, 12, 19].



Obrázek 16: Cystoidní makulární edém - A barevná fotografie fundu, B fluorescenční angiogram, C OCT

4.6.4.4. Ischemická makulopatie

Snížené množství až absolutní absence perifoveolárních kapilár se ve svých důsledcích projeví jako ischemická makulopatie. V neperfundovaných zónách můžeme kromě edému naléznout hemoragie v hlubších vrstvách a fokální retinální deprese. Tvrdé exsudáty obvykle chybí. Flouoroangiogram foveolární avaskulární zóny ukazuje její rozšíření až na dvojnásobek obvyklé velikosti, nepravidelné okraje a rozšíření oblasti mezi kapilárami. Ošetření pomocí laseru je v tomto případě kontraindikováno, aby nedošlo k totálnímu kolapsu velmi omezeného cévního řečiště. Cílená léčba ischemického edému zatím nebyla objevena a jeho prognóza je ze všech případů makulárních otoků nejhorší.

Jsou známé dvě formy ischemické makulopatie, a to centrální a periferní. Centrální forma se vyznačuje rozsáhlou avaskulární zónou, jež je při rozšíření na více jak 1000 μ m doprovázena poklesem zrakové ostrosti. Periferní ischemická makulopatie postupuje od okrajové části makuly temporálním směrem. K neperfuzi v rozsahu celé makuly dochází velmi zřídka [1, 8, 14].

4.6.4.5. Smíšená makulopatie

Nejčastější je souběžný výskyt neperfuze a prosakování, který je označován jako smíšená makulopatie. Kombinuje se tedy více předchozích typů makulárních edémů na jednom oku. Někdy se k nim přidává i trakční makulopatie způsobená tahem fibrózní tkáně, který se stejně jako ostatní makulární otoky projevuje deformacemi obrazu [8, 12, 14].

4.6.4.6. **Klinicky signifikantní makulární edém (KSME)**

Podle studie ETDRS je klinicky signifikantní makulární edém každý edém, který splňuje alespoň jeden z následujících znaků a ohrožuje zrakovou ostrost pacienta. První kritérium je otok sítnice o minimální rozloze 500 μ m lokalizovaný do 500 μ m od foveoly. Dále je to současná přítomnost tvrdých ložisek do 500 μ m a okolního edému. O KSME se jedná i v případě, že otok o velikosti 1500 μ m je umístěn do 1500 μ m od centra makuly. V takových případech se provádí lokální laserová fotokoagulace, která má dobrou prognózu, pokud je postup otoku zastaven než dosáhne středu makuly [8, 12, 14].

4.7. Léčba

Současné léčebné možnosti diabetické retinopatie zahrnují farmakologickou, laserovou a chirurgickou terapii, případně kryoterapii. Pro jakýkoliv typ léčby je nezbytná prevence vzniku očních komplikací v podobě patřičné kompenzace glykémie, hypertenze a hyperlipoproteinémie [31, 37, 39].

4.7.1. Farmakologická léčba

Studiemi potvrzená účinnost farmakologické léčby se omezuje pouze na léčiva normalizující hladinu glykémie a krevního tlaku. Vliv medikamentů na iniciaci a progresi diabetické retinopatie nebyl doposud prokázán, a proto jejich použití při terapii má prozatím pouze podpůrný účel. Léčba vychází ze známých histopatologických a patofyziologických faktů, a jejím hlavním cílem je zastavit nebo alespoň omezit procesy vedoucí k patologickým změnám očního pozadí.

Velkou naději vyvolávají studie zabývající se aplikací blokátorů vaskulárního endotelového růstového faktoru (anti-VEGF) a kortikosteroidů prostřednictvím intravitreální injekce. Používanými látkami snižujícími účinky VEGF jsou v České republice ranibizumab (přípravek Lucentis) a aflibercept (Eylea). Oba preparáty blokují působení VEGF. První z nich je fragment humanizované monoklonální protilátky, který se velmi dobře váže na VEGF. Zatímco druhý, aflibercept, je rekombinantní fúzní protein z fragmentů humánního VEGF. Účinkuje jako rozpustný falešný receptor, na který se VEGF a jemu příbuzný placentární růstový faktor váží s afinitou vyšší než mají jejich přirozené receptory.

Lokálně intravitreálně podané kortikosteroidy inhibují expresi VEGF a současně působí antiflogisticky, což přispěje k normalizaci cévní permeability a tak i ústupu makulárního otoku. U látek steroidní povahy využívaných za tímto účelem (Triamcinolon, Ozurdex) byl prokázán kataraktogenní efekt spolu s elevací NOT, z těchto důvodů je jejich použití omezeno. V České republice jsou kortikosteroidy povoleny pouze při léčbě makulárního

edému po okluzi vena centralis retinae nebo v případě neinfekční zadní uveitidy, nikoli při diabetickém makulárním edému.

Dalšími potenciálními látkami pro použití v léčbě DR jsou inhibitory aldózoreduktázy a proteinkinázy C, jejich účinnost ale zatím nebyla potvrzena [5, 14, 23, 31, 38, 39, 40].

4.7.2. Laserová léčba

Laserová terapie je založena na fotokoagulačním efektu laserového paprsku. Nejčastěji se využívá argonový laser o vlnové délce 514nm, jehož zelený paprsek se fokusuje na patologickou oblast sítnice pomocí kontaktních nebo bezkontaktních biomikroskopických čoček. Kontaktní čočky jsou schopné zobrazit fundus s potřebným zvětšením a rozsahem zorného pole. Goldmannova trojzrcadlová čočka vytváří vzpřímený obraz s minimálním zkreslením, ale menším zorným polem. Jak název napovídá, panfundoskopická čočka zobrazuje velkou část sítnice najednou, za cenu zhoršené rozlišovací schopnosti, menšího zvětšení a vyššího periferního zkreslení. Principem laserové fotokoagulace je absorpce světelného záření buňkami retinálního pigmentového epitelu, makulárním pigmentem a erytrocyty a jeho transformace v teplo, jež vyvolá denaturaci bílkovin v ozářených buňkách a jejich bezprostředním okolí. Dosud není známo, jak přesně koagulovaná tkáň ovlivní fyziologii sítnice. Dle vědeckých hypotéz může docházet k lepšímu prokrvování sítnice, ke zkvalitňování funkce hematoretinální bariéry nebo destrukci ischemické tkáně, což sníží produkci VEGF, kyslíkový dluh a usnadní difúzi kyslíku z choroidálních cév.

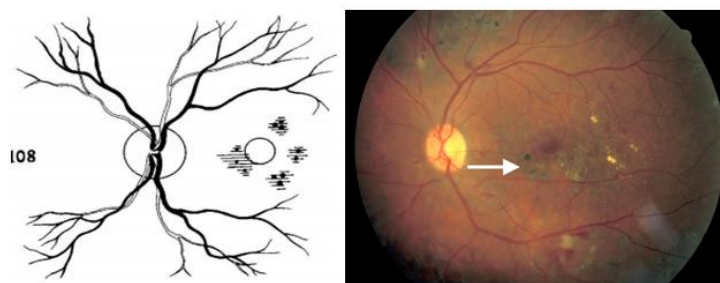
Vhodně načasovaná a zvolená léčba redukuje riziko oslepnutí. Použitím laseru dochází ke stabilizaci onemocnění, ale snížená zraková ostrost se do původního stavu nevrátí. K laserovému ošetření sítnice přistupujeme v případě klinicky signifikantního makulárního edému, fokálního, difuzního edému, pokročilé neproliferativní diabetické retinopatie a proliferativní diabetické retinopatie. Dle ozařovaného okrsku rozdělujeme terapii na fokální nebo mřížkovou fotokoagulaci makuly a panretinální fotokoagulaci celé sítnice [5, 25, 36].

4.7.2.1. Fokální koagulace makuly

Cílem fokální koagulace makuly je uzávěr prosakujících oblastí, aby nedocházelo k rozšiřování otoku v této velmi citlivé části sítnice. Indikací pro laserové ošetření nejpodstatnějšího místa ostrého vidění je klinicky signifikantní makulární edém a neischemický fokální edém makuly. Kvůli snížení rizika poškození centrální zrakové ostrosti se doporučuje udržovat několik zásad. Vzdálenost laserové stopy by měla být minimálně 500 μ m od foveoly, výkon laseru nastaven na nejnižší hodnotu, která způsobí

požadovaný efekt, a i velikost stopy by měla být co nejmenší, to znamená průměr 50 μ m až 100 μ m.

Ošetření probíhá v lokální instilační anestézii. Pacient nefixuje vodící laserový paprsek přímo ozařovaným okem, ale dívá se lehce stranou. Fokální léčba edematózní makuly má účinnost asi 80 procent. Pokud je potřeba jeho opakování, musí se dbát zvýšené opatrnosti, aby nedošlo ke vzniku konfluentních stop, které by atrofizací retinálního pigmentového epitelu mohly způsobit skotomy v zorném poli. Při samotném laserovém zákroku je vhodné postupovat dle výsledků fluorescenční angiografie, která přesně lokalizuje prosakující ložiska, a umožní je zasáhnout přímo. Kvůli časové náročnosti, možným nežádoucím reakcím, nebývá prováděno rutinně [1, 8, 14, 36, 40].

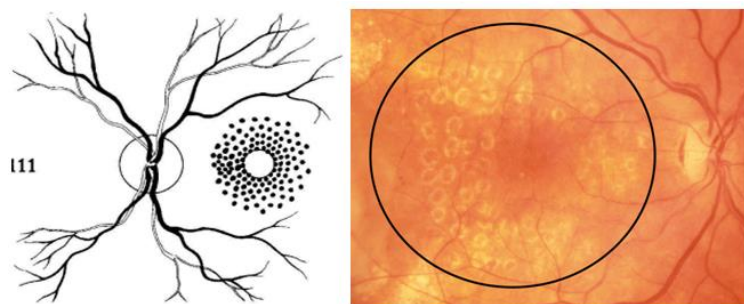


Obrázek 17: Fokální koagulace makuly - vlevo schéma, vpravo barevný snímek

4.7.2.2. Mřížková koagulace makuly

V případě difuzního otoku celé makulární oblasti prokazatelně způsobeného průsakem retinálních cév, přistupujeme k mřížkové koagulaci makuly. Ta se provádí v oblasti od 500 μ m do 100 μ m od centra makuly, druhé dvě zásady platí stejně jako v případě fokální fotokoagulace. Lékař konající laserové ošetření by měl navíc dodržovat vzájemnou vzdálenost dvou fotokoagulovaných bodů 1 až 1,5 velikosti stopy. Zákrok se realizuje paprskem o velikosti 50 μ m až 200 μ m cirkulárně kolem celé makuly. Dalším důležitým bodem je absence zásahu do centrální avaskulární zóny. Laserování v tomto okrsku by mohlo způsobit totální selhání cévního zásobení.

V případě plánované následné panretinální fotokoagulace, se doporučuje vyčkat 2 až 3 týdny, aby došlo ke stabilizaci krevního oběhu, a makula nebyla ohrožena. U ischemické makulopatie je přísná kontraindikace laserového ošetření z důvodu velmi pravděpodobného poškození mikrocirkulace [12, 14, 36].



Obrázek 18: Mřížková koagulace makuly - vlevo schéma, vpravo barevný snímek

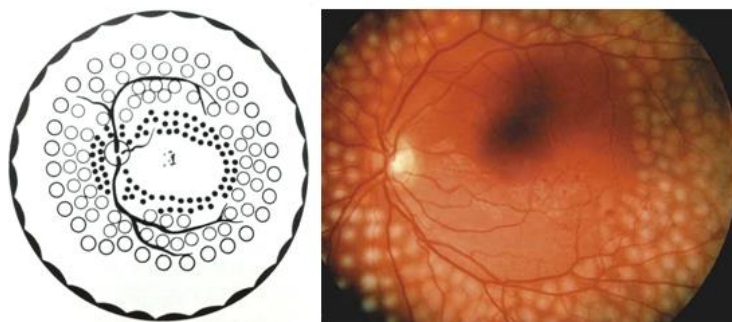
4.7.2.3. Panretinální fotokoagulace (PRF)

Mezi absolutní indikace řadíme vysoce rizikovou PDR, rubeózu duhovky kombinovanou s neovaskularizací sítnice, neovaskularizace v oblasti komorového úhlu, počínající PDR a pokročilou NPDR. V případě značné rubeózy duhovky je na rozhodnutí lékaře, zda PRF provede či nikoliv.

Účelem PRF je zastavení progresu neovaskularizací a obliterace již vytvořených cév. Vlastní výkon se obvykle provádí v lokální anestézii, u pacientů se sníženým prahem bolesti je možné aplikovat anestézii i retrobulbární injekcí. Rozměr ošetřované oblasti je určen dle klinické odezvy na počáteční léčbu. Důležité je důsledné pokrytí celé sítnice až k ekvátoru, s vynecháním makulární oblasti. Používají se body o velikosti 200 μ m nebo 500 μ m vzdálené polovinu až celou jednu stopu, množství koagulovaných bodů se tak pohybuje mezi 1200 až 2500. Vhodná vzdálenost stop zachovává činnost sítnice a umožňuje opakované laserování celé sítnice v případě, že po prvním ošetření nedojde ke stagnaci diabetických změn. Retinální cévy, fibrotickou tkáň, místa trakčního odchlípení sítnice, hemoragie a vatovitá ložiska nikdy nezasahujeme přímo, mohlo by dojít ke zhoršení jejich stavu.

Výhodnější je použití laseru s nižší energií po delší dobu, to však je pro pacienta bolestivější. Ošetření probíhá v 3-5 sezeních, obvykle se začíná v dolní části sítnice, aby případné krvácení z horních kvadrantů nezabránilo olaserování spodní části. Rozložení výkonu na několik částí sníží riziko vzniku komplikací a není pro pacienta tak bolestivé jako v případě ošetření celé sítnice najednou. Sezení probíhají s odstupem jednoho týdne.

Komplikace panretinální fotokoagulace zahrnují možný trvalý pokles zrakové ostrosti v důsledku zasažení makuly laserem či progresi makulárního edému [8, 14, 25, 36].



Obrázek 19: Panretinální fotokoagulace - vlevo schéma, vpravo barevný snímek

4.7.3. Chirurgická léčba

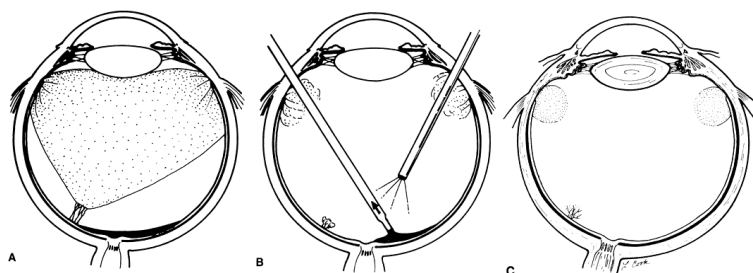
Pokud dojde k progresi diabetické retinopatie do závažnějších stádií, laserové ošetření sítnice nevykazuje uspokojivé výsledky, anebo onemocnění pokročilo bez včasného provedení laserové fotokoagulace, je nutné provést chirurgické ošetření. Tímto zákrokem je pars plana vitrektomie, při které se odstraní zakalený sklivce a dojde k uvolnění trakčních změn sítnice. U chronického makulárního edému se současně může provést peeling membrana limitans interna [1, 5].

4.7.3.1. Pars plana vitrektomie (PPV)

K pars plana vitrektomii se u diabetiků přistupuje například v případě zakaleného či patologicky deformovaného sklivce, masivní premakulární hemoragie, přítomnosti subretinálních nebo epiretinálních membrán, makulárního edému, neovaskularizace duhovky s krvácením do sklivce, trakčního odchlípení sítnice nebo ghost cell glaukomu.

Tento mikrochirurgický zákrok se dříve prováděl v celkové anestezii, dnes se však anestézie podává obvykle pouze retrobulbárně současně s analgosedací. Pro manipulaci uvnitř oka je nutné vytvořit tři vstupy do skléry o velikosti menší než 1mm v oblasti pars plana. Jeden z nich je permanentně obsazen infuzí, zbylé dva slouží pro manipulaci se sklivcovými nástroji a vláknovou optikou. Nejprve se vitrektomem resekuje a odsaje sklivce, pokud je potřeba následuje delaminace, segmentace a peeling epiretinálních membrán. V případě potřeby je následně možno provést laserovou endofotokoagulaci, která se u diabetiků v průběhu PPV provádí vždy. Pokud není sítnice stabilně přiložena, napomáhá se jí dočasnou výplní expanzními plyny nebo déletrvajícím tamponádou silikonovým olejem.

Celá operace trvá jednu až dvě hodiny, následná rekonvalescence obvykle kolem dvou až tří týdnů. Prognóza závisí na počátečním stavu operované oblasti, na předchozích laserových zákrocích, spolupráci pacienta a včasnému operačnímu zákroku [5, 14, 25, 31].



Obrázek 20: Schéma PPV - A vitreoretinální trakce s krvácením, B odstranění sklivce a krevního výronu a uvolnění adhezí, C stav po zákroku

4.7.4. Kryoterapie

Další možností léčby komplikací diabetické retinopatie je kryokoagulace periferní sítnice pomocí sondy ochlazené na -70°C . Přes spojivku se touto tekutým dusíkem chlazenou sondou promrazí skléra, choroidea a retina, čímž dojde k destrukci ischemické sítnice. Důsledkem je ústup neovaskularizací a urychlená resorpce krve při hemoftalmu. Indikace pro kryoretinokoagulaci jsou shodné jako v případě PRF, kterou však nelze provést z důvodu netransparentnosti optických médií, a pouze pokud z nějakých důvodů není možné provést PPV. Následkem jsou poměrně časté a závažné komplikace [8, 14].

5. Závěr

Cílem bakalářské práce bylo ujednotit dostupné informace o problematice onemocnění diabetes mellitus a jeho vlivu na oční tkáň. Diabetes se stává celosvětovým problémem vyspělé společnosti a je proto nutné znát jeho příčiny a důsledky a snažit se jim co nejlépe předcházet. Chronické změny v důsledku hyperglykémie mohou svou závažností negativně ovlivnit život pacientů do takové míry, že kvalita života i jeho délka je podstatně snížena.

Diabetická retinopatie patří mezi nejzávažnější komplikace způsobené tímto onemocněním. Neléčené degenerativní mikrovaskulární změny sítnice vedou k absolutní ztrátě zrakových funkcí. Z tohoto důvodu je nutné dbát na edukaci a motivaci diabetických pacientů, jež se svou účastí a spoluprací významně podílejí na minimalizaci dopadů diabetické retinopatie. Pro úspěšnou léčbu je nezbytná prevence, správná kompenzace diabetu a včasné zahájení vhodné terapie. Nejčastěji užívanou terapií DR je laserová fotokoagulace zpomalující progresi diabetického makulárního edému i diabetické retinopatie. V posledních letech se medicína zaměřuje na výzkum účinků intravitreální aplikace medikamentů, jež je považován za velkou naději při léčbě nejen diabetické retinopatie a makulárního edému, ale i věkem podmíněné makulární degenerace, která je dalším významným důvodem ztráty zraku v produktivním věku. V některých případech je indikována pars plana vitrektomie s chirurgickým odstraněním membrana limitans interna. Tato mikrochirurgická operace má několik podstatných účinků, jež ve svých důsledcích zlepšují vidění. Diabetem vyvolaná katarakta, nestálá refrakce, oslabení slzného filmu, zakalení sklivce, oftalmoplegie nebo častější výskyt infekcí jsou dalšími možnými faktory snižujícími zrakovou ostrost diabetických pacientů.

Seznam použitých zkratk

AGE	advance glycation products/produkty pokročilé glykace
AION	anterior ischemic optic neuropathy/přední ischemická neuropatie optiku
anti-GAD	protilátky proti glutamátdekarboxyláze
anti-VEGF	antivascular endothelial growth factor/avaskulární endotelový růstový faktor
APS	autoimunitní polyendokrinní syndrom
BMI	body mass index/index tělesné hmotnosti
CNS	centrální nervový systém
DM	diabetes mellitus
DM1T	diabetes mellitus prvního typu
DM2T	diabetes mellitus druhého typu
DME	diabetický makulární edém
DR	diabetická retinopatie
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GDM	gestační diabetes mellitus
HRB	hemoretinální bariéra
IAA	inzulinové protilátky
ICA	cytoplazmatické ostrůvkové protilátky
IDDM	inzulin dependentní diabetes mellitus
IRMA	intraretinální mikrovaskulární abnormality
KSME	klinicky signifikantní makulární edém
LADA	latentní autoimunitní diabetes dospělých
MODY	maturity-onset diabetes in the young/ diabetes dospělého typu projevující se u mladých lidí
n.	nervus
NIDDM	noninzulin dependentní diabetes mellitus
NOT	nitrooční tlak
NPRD	neproliferativní diabetická retinopatie
NVD	neovascularization of the disc/neovaskularizace papily zřakového nervu
NVS	neovaskularizace sítnice
PAD	perorální antidiabetika
PDR	proliferativní diabetická retinopatie
PRF	panretinální fotokoagulace
PVD	posterior vitreous detachment/odloučení zadní sklivcové membrány
VEGF	vascular endothelial growth factor/vaskulární endotelový růstový faktor
ZP	zorné pole

Seznam použité literatury

Knižní publikace:

- [1] ERNEST, Jan a kol. *Makulární edémy*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta a.s., 2014. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3472-2.
- [2] HALUZÍK, Martin. *Praktická léčba diabetu*. 2. vyd. Praha: Mladá fronta, 2013. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2880-6.
- [3] KOLÍN, Jan. *Oftalmologie praktického lékaře*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 1994. ISBN 80-7066-861-X.
- [4] KRAUS, Hanuš. *Kompendium očního lékařství*. 1. vyd. Praha: Grada, 1997. ISBN 80-716-9079-1.
- [5] KUCHYNKA, Pavel a kol. *Oční lékařství*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1163-8.
- [6] KVAPILÍKOVÁ, Květa. *Anatomie a embryologie oka*. 1. vyd. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 2000. ISBN 80-7013-313-9.
- [7] PERUŠIČOVÁ, Jindra. *Diabetes mellitus 1. typu*. 1. vyd. Semily: Geum, 2008, ISBN 978-80-86256-62-7.
- [8] PERUŠIČOVÁ, Jindra. *Diabetické makroangiopatie a mikroangiopatie*. 1. vyd. Praha: Galén, c2003. ISBN 80-7262-187-4.
- [9] RYBKA, Jaroslav a kol. *Diabetologie pro sestry*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, ISBN 80-247-1612-7.
- [10] RYBKA, Jaroslav. *Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1671-8.
- [11] SEBAG, Jerry. *Vitreous: in health and disease*. New York: Springer, 2014, ISBN 978-1-4939-1085-4.
- [12] SOSNA, Tomáš, Petr BOUČEK a Ivan FIŠER. *Diabetická retinopatie: diagnostika, prevence a léčba*. V Praze: Jiří Cendelín, 2001.
- [13] ŠAFRÁNKOVÁ, Alena a Marie NEJEDLÁ. *Interní ošetřovatelství II*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, ISBN 80-247-1777-8.
- [14] Valešová, Lucie a Josef HYCL. *Diabetická retinopatie*. 1. vyd. Praha: Triton, 2002. ISBN 80-7254-230-3.

Časopisy:

- [15] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004, 27(příloha 1), S5-S10. ISSN 1935-5548.
- [16] BUSTED, N., T. OLSEN a O. SCHMITZ. Clinical observations on the corneal thickness and the corneal endothelium in diabetes mellitus. *British Journal of Ophthalmology*. 1981, vol. 65, (10), 687-690. ISSN 1468-2079.
- [17] CHRAPEK, Oldřich a kol. Přínos pars plana vitrektomie pro řešení komplikací proliferativní diabetické retinopatie. *Vnitřní lékařství*. 2013, 59, (3), 187-192. ISSN 1801-7592.
- [18] DOGRU, M., C. KATAKAMI a M. INOUE. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology*. 2001, (3), 586-592. ISSN 0161-6420.
- [19] DUSOVÁ, Jaroslava. Diabetes mellitus a oko. *Zdravotnictví a medicína*. 2015, (7-8), 63-64. ISSN 2336-2987.
- [20] GWINUP, G. a A. VILLARREAL. Relationship of serum glucose concentration to changes in refraction. *Diabetes*. 1976, vol. 25, (1), 29-31. ISSN 1939-327X.
- [21] HERSE, P. R. A review of manifestations of diabetes mellitus in the anterior eye and cornea. *American journal of optometry and physiological optics*. 1988, vol. 65, (3), 224-230. ISSN 0093-7002.
- [22] JOSHI, N., G. M. CAPUTO, M. R. WEITEKAMP a A. W. KARCHMER. Infections in patients with diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 1999, (25). ISSN 1533-4406.
- [23] KALVODOVÁ, Bohdana a Pavlína SKALICKÁ. Diabetická retinopatie - možnosti farmakoterapie a pokroky v léčbě. *Remedia*. 2014, (1), 21-24. ISSN 0862-8947.
- [24] KOLÁŘ, Petr. Patofyziologie diabetické retinopatie. *Vnitřní lékařství*. 2013, 59, (3), 173-176. ISSN 1801-7592.
- [25] KORDA, Vladimír. Chirurgická léčba diabetické retinopatie. *Vnitřní lékařství*. 2007, 53, (5), 509-511. ISSN 1801-7592.
- [26] KUTHAN, Pavel, Pavel DIBLÍK, Petr SKLENKA a Hana JANKOVÁ. Arteriitida jako jedna z příčin ischemické neuropatie zřakového nervu. *Zdravotnictví a medicína: Příloha: Lékařské listy*. 2005, (6), 8-10. ISSN 2336-2987.
- [27] OWEN, C. G., R. S. B. NEWSOM, A. R. RUDNICKA, G. WOODWARD a T. J. ELLIS. Diabetes and the tortuosity of vessels of the bulbar conjunctiva. *Ophthalmology*. 2008, vol. 115, (6), e27-e32. ISSN 0161-6420.
- [28] OWEN, C. G., R. S. B. NEWSOM, A. R. RUDNICKA, G. WOODWARD a T. J. Vascular response of the bulbar conjunctiva to diabetes and elevated blood pressure. *Ophthalmology*. 2005, vol. 112, (10), 1801-1808. ISSN 0161-6420.
- [29] OZDEMIR, M., M. A. BUYUKBESE, A. CETINKAYA a G. OZDEMIR. Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2003, vol. 59, (3), 159-199. ISSN 0168-8227.
- [30] PÍTHOVÁ, Pavlína. Inzulín a novinky v léčbě inzulínem. *Interní medicína pro praxi*. 2006, (1), 9-13. ISSN 1803-5256.

- [31] PITROVÁ, Š., T. PELIKÁNOVÁ, M. KVAPIL A J. ŠKRHA. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie. *Česká a Slovenská oftalmologie*. 2016, 68, (6), 236-241. ISSN 1211-9059.
- [32] RICHARDS, B. W., F. R. JONES a B. R. YOUNGE. Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear, and abducens cranial nerves. *American Journal of Ophthalmology*. 1992, vol. 113, (5), 489-496. ISSN 0002-9394.
- [33] SAITO, J., M. ENOKI, M. HARA, N. MORISHIGE, T. CHIKAMA a T. NISHIDA. Correlation of corneal sensation, but not of basal or reflex tear secretion, with the stage of diabetic retinopathy. *Cornea*. 2003, vol. 22, (1), 15-18. ISSN 1536-4798.
- [34] SEIFART, U. a I. STREMPERL. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie*. 1994, (2). ISSN 1433-0423.
- [35] SHAH, B.R. a J. E. HUX. Quantifying the risk of infectious disease for people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003, (2). ISSN 1935-5548.
- [36] SOSNA, Tomáš, Radka PĚKNÁ a Miroslav VEITH. Laserová léčba diabetické retinopatie. *Postgraduální medicína*. 2016, (1), 80-85. ISSN 1212-4184.
- [37] SOSNA, Tomáš, Radka ŠVANCAROVÁ a Magdalena NETUKOVÁ. Diabetická retinopatie a ostatní oční komplikace diabetu. *Postgraduální medicína*. 2011, (4), 407-414. ISSN 1212-4184.
- [38] SOSNA, Tomáš, Radka ŠVANCAROVÁ, Magdalena NETUKOVÁ a Miroslav VEITH. Fenofibrát v prevenci progresu diabetické retinopatie. *Remedia*. 2014, (2). ISSN 0862-8947.
- [39] SOSNA, Tomáš. Farmakologické možnosti léčby diabetické retinopatie. *Remedia*. 2007, (2). ISSN 0862-8947.
- [40] STUDNIČKA, Jan, Martina LÁŠTICOVÁ, Tomáš SOSNA, Pavel ROZSÍVAL a Alena ŠMAHELOVÁ. Diabetický makulární edém z pohledu oftalmologa a diabetologa. *Postgraduální medicína*. 2013, (4), 28-34. ISSN 1212-4184.
- [41] YOON, K. C., S. K. IM a M. A. SEO. Changes in tear film and ocular surface in diabetes mellitus. *Korean Journal of Ophthalmology*. 2004, vol. 18, (2). eISSN 2092- 9382.

Elektronické zdroje:

- [42] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Statistics*. American Diabetes Association. [online]. 10.6.2014 [cit. 2016-01-15].
Dostupné z:<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/>
- [43] DODSON, P.M. Management of diabetic retinopathy: could lipid-lowering be a worthwhile treatment modality?. *Eye*. [online]. 2009, vol. 23, (5), 997-1003 [cit. 2016-03-14]. DOI: 10.1038/eye.2008.428. Dostupné z:
<http://www.nature.com/eye/journal/v23/n5/full/eye2008428a.html>

- [44] ZVOLSKÝ, Miroslav. Činnost oboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2013. *Ústav zdravotnických informací a statistiky České Republiky* [online]. 2015, (2). [cit. 2016-03-04]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/cinnost-oboru-diabetologie-pece-diabetiky-roce-2013#>

Seznam použitých obrázků a tabulek

Obrázek 1: Struktura endotelu	18
<i>Dostupné z: http://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/tutorials/Cornea-transplant-donor-to-recipient/index.htm</i>	
Obrázek 2: Diabetická katarakta	19
<i>Dostupné z: http://med-c.com/en/katarakt</i>	
Obrázek 3: Synchronizace scintilans	20
<i>Dostupné z: http://www.ophthnotes.com/synchysis-scintillans-vs-asteroid-hyalosis/</i>	
Obrázek 4: Mikroaneuryzmata v okolí makuly - vlevo barevný snímek, vpravo fluorescenční angiogram	28
<i>Dostupné z: http://webeye.ophth.uiowa.edu/dept/coms/grading/microaneurysms.htm</i>	
Obrázek 5: Preretinální hemoragie	29
<i>Dostupné z: https://www.kmkce.com/index.php?option=com_content&view=article&id=42</i>	
Obrázek 6: Plaménkovitá hemoragie (bílá šipka), tečkovitá hemoragie (černá šipka) a vatovitá ložiska (modrá šipka)	30
<i>Dostupné z: http://www.elsevier.es/es-revista-hipertension-riesgo-vascular-67-articulo-ocular-manifestations-of-hypertension-90154606</i>	
Obrázek 7: Tvrdá ložiska	31
<i>Dostupné z: http://www.glycosmedia.com/education/diabetic-retinopathy/diabetic-retinopathy-features-of-diabetes-hard-exudates/</i>	
Obrázek 8: A - venózní klička, B - korálková žíla	33
<i>Dostupné z: http://image.slidesharecdn.com/diabeticretinopathy-120402044039-phpapp02/95/diabetic-retinopathy-15-728.jpg?cb=1333342744</i>	
Obrázek 9: Vatovitá ložiska a IRMA	33
<i>Dostupné z: http://www.ndrs-wp.scot.nhs.uk/?page_id=1607</i>	
Obrázek 10: Neovaskularizace terče zřetivého nervu spolu s fibrovaskulárními proliferacemi	35
<i>Dostupné z: http://dro.hs.columbia.edu/nvd.htm</i>	
Obrázek 11: Neovaskularizace duhovky	36
<i>Dostupné z: https://www.ttuhsu.edu/som/ophthalmology/eyeatlas/Iris/rubeosis_irides_iris_neovascularization.aspx</i>	

- Obrázek 12: NPDR - intraretinální krvácení (zelená šipka), měkká ložiska (bílá šipka), mikroaneurysmata (červená šipka), tvrdé exsudáty (žlutá šipka)38
 Dostupné z: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/532/resources/images.html>
- Obrázek 13: PDR - neovaskularizace sítnice i disku zrakového nervu40
 Dostupné z: <http://ocuclicnic.com.mx/retinopatia-diabetica/>
- Obrázek 14: Fokální makulární edém41
 Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v4/i2/WJD-4-19-g002.htm>
- Obrázek 15: Difuzní makulární edém42
 Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v4/i2/WJD-4-19-g002.htm>
- Obrázek 16: Cystoidní makulární edém - A barevná fotografie fundu, B fluorescenční angiogram, C OCT43
 Dostupné z:
http://www.ojonline.org/viewimage.asp?img=OmanJOphthalmol_2012_5_3_187_106104_u1.jpg
- Obrázek 17: Fokální koagulace makuly - vlevo schéma, vpravo barevný snímek46
 SOSNA, Tomáš, Petr BOUČEK a Ivan FIŠER. Diabetická retinopatie: diagnostika, prevence a léčba. V Praze: Jiří Cendelín, 2001
 Dostupné z: <http://diabetesmanager.pbworks.com/w/page/17680181/Diabetic%20Retinopathy>
- Obrázek 18: Mřížková koagulace makuly - vlevo schéma, vpravo barevný snímek47
 SOSNA, Tomáš, Petr BOUČEK a Ivan FIŠER. Diabetická retinopatie: diagnostika, prevence a léčba. V Praze: Jiří Cendelín, 2001
 Dostupné z: <http://webeye.ophth.uiowa.edu/dept/coms/grading/laser-scars.htm>
- Obrázek 19: Panretinální fotokoagulace - vlevo schéma, vpravo barevný snímek48
 SOSNA, Tomáš, Petr BOUČEK a Ivan FIŠER. Diabetická retinopatie: diagnostika, prevence a léčba. V Praze: Jiří Cendelín, 2001
 Dostupné z:
<http://80.36.73.149/almacen/medicina/ofthalmologia/enciclopedias/duane/pages/v3/v3c054e.html>
- Obrázek 20: Schéma PPV - A vitreoretinální trakce s krvácením, B odstranění sklivce a krevního výronu a uvolnění adhezí, C stav po zákroku49
 Dostupné z:
<http://80.36.73.149/almacen/medicina/ofthalmologia/enciclopedias/duane/pages/v6/ch056/015f.html>

Tabulka 1: Klasifikace diabetu	12
<i>RYBKA, Jaroslav. Diabetes mellitus - komplikace a přidružená onemocnění: diagnostické a léčebné postupy. 1. vyd. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1671-8.</i>	
Tabulka 2: Vývoj chronických komplikací diabetu v ČR	25
<i>ZVOLSKÝ, Miroslav. Činnost oboru diabetologie, péče o diabetiky v roce 2013. Ústav zdravotnických informací a statistiky České Republiky [online]. 2015, (2). [cit. 2016-03-04]. Dostupné z: http://www.uzis.cz/rychle-informace/cinnost-oboru-diabetologie-pece-diabetiky-roce-2013#</i>	
Tabulka 3: Klasifikace diabetické retinopatie	37
<i>PERUŠIČOVÁ, Jindra. Diabetické makroangiopatie a mikroangiopatie. 1. vyd. Praha: Galén, c2003. ISBN 80-7262-187-4.</i>	