

Citlivost na kontrast a fluorescenční angiografie při hodnocení očních změn v rámci posouzení kompenzace diabetes mellitus 1. typu u mladých dospělých pacientů

Krásný J.^{1,2,5}, Cihelková I.¹, Domínek Z.¹, Souček P.^{1,2}, Trešlová L.^{3,5}, Lebl J.^{4,5}, Anděl M.^{3,5}

¹Oční klinika FN Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha, přednosta Prof. MUDr. P. Kuchynka, CSc.

²Katedra oftalmologie Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha, vedoucí prof. MUDr. P. Kuchynka, CSc.

³2. interní klinika FN Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha, přednosta prof. MUDr. M. Anděl, CSc.

⁴Klinika dětí a dorostu FN Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha, přednosta prof. MUDr. J. Lebl, CSc

⁵Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, 3. LF UK, Praha, vedoucí prof. MUDr. M. Anděl, CSc.

Souhrn

Autoři provedli současné vyšetření citlivosti na kontrast (CK) a fluorescenční angiografii (FAG) u 42 pacientů starších 18 let, z toho u 65 % z nich diabetes mellitus 1. typu (T1DM) trval déle než 10 let. U těchto 27 nemocných pomocí FAG stanovili diagnózu neproliferativní diabetické retinopatie (NPDR) v 44 % na rozdíl od 19 % její detekce jen pomocí přímé oftalmoskopie. Ostatní nálezy představovala diabetická preretinopatie (DpR) v 56 % na základě příznaků ojedinělých nesáknuoucích mikroaneurysmat podle FAG a změn kresby makuly (ZKM) ve spojení se zvýšenou dilatací a vinutostí kapilár (DVK) podle přímé oftalmoskopie. U zbývajících 15 pacientů s T1DM trvajícím méně než 10 let s rizikovým očním nálezem byla odhalena NPDR u 3 nemocných a DpR byla potvrzena u dalších 7 z nich. Pokles v jednotlivých prostorových frekvencích vyjádřených na křivce CK pro 31 očí s NPDR a 39 očí s DpR autoři porovnali s normou u pacientů bez T1DM z dřívějších studií. NPDR proti normě vykazovala významné a zásadní patologické postižení CK ($p=0,0058$). DpR proti normě vykazovala podstatné patologické postižení CK ($p=0,0197$). NPDR proti DpR vykazovala rozdíl ve výraznějším patologickém postižení CK ($p=0,0228$). Kompenzace metabolického stavu byla vyhodnocena z průměrných ročních hodnot glykovaného hemoglobinu (Hb1Ac) za posledních 10 let trvání T1DM především metodikou

DCCT. Skupina sledovaných byla složena z dvojic pacientů s NPDR a DpR, které byly definovány vždy stejným pohlavím, začátkem a dobou trvání metabolické choroby. U NPDR nebyla dobrá kompenzace v 72% tohoto období, zatímco u DpR vyhovující kompenzace naopak trvala 53% této doby. Za sledované období byla u NPDR celková průměrná hodnota Hb1Ac $8,49 \pm 0,88$ % a u DpR byla tato hodnota Hb1Ac $7,61 \pm 0,28$ % s rozdílem na statistické hladině významnosti ($p=0,033$). U pacientů DpR nebyla zaznamenána v tomto období žádná významná komplikace, u NPDR to byla dvakrát incipientní diabetická nefropatie a jednou lehká diabetická neuropatie. Ojedinelé patologické hodnoty mikroalbuminurie nebylo možno dát do souvislosti se vznikem NPDR.

Závěr: Citlivost na kontrast (CK) představuje pro diferenciální diagnostiku NPDR a DpR screeningové vyšetření, kde pro upřesnění NPDR je vhodná FAG, ale pro obě klinické jednotky přináší informaci o stupni postižení foveolární a perifoveolární oblasti. Až mnohaleté sledování hladin Hb1Ac dokumentuje význam dlouhodobé kompenzace T1DM pro zabránění rozvoje patologických očních změn.

Klíčová slova: citlivost na kontrast (CK), fluorescenční angiografie (FAG), diabetická preretinopatie (DpR), neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR), glykovaný hemoglobin (Hb1Ac)

Summary

Contrast Sensitivity and Fluorescein Angiography in Evaluating the Ocular Changes in the Relation to the Diabetes Mellitus type I Compensation in Young Adult Patients

The authors performed simultaneous contrast sensitivity examination (CS) and fluorescein angiography (FAG) in 42 patients older than 18 years of age; in 65 % of them the duration of the diabetes mellitus type I (T1DM) was longer than 10 years. In these 27 patients, the diagnosis of non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) was established by means of FAG in 44 %, in contrast to only 19 % by means of the direct ophthalmoscopy solely. The other findings (56 %) were corresponding with diabetic preretinopathy (DpR) due to rare micro-aneurysms (establishes by means of FAG), and changes of the macular structure and pronounced dilation and tortuosity of the capillaries (by means of direct ophthalmoscopy). Out of the other 15 patients with T1DM duration of less than 10 years, the NPDR was established in 3 patients, and DpR confirmed in other 7 patients from the group. The authors compared the decrease in every single space frequency marked on the CS curvature for 31 eyes with NPDR and 39 eyes with DpR with the normal findings in patients without T1DM established in previous studies. Comparing NPDR with the norm, the authors found important and fundamental pathological defect of the CS ($p = 0.0058$). DpR comparing with the norm showed significant defect of the CS ($p = 0.0197$). Comparing NPDR and DpR, the difference was found in more noticeable pathological defect of the CS ($p = 0.0228$). The compensation of the metabolic state was evaluated from average yearlong values of the glycolated hemoglobin (Hb1Ac) in the last 10 years of the T1DM duration by means of DCCT method. The group of followed-up patients consisted of pairs of matched patients with NPDR and DpR of the same gender, time of beginning and duration of the metabolic disease. In the NPDR patients, the compensation was not good in 72 % of this period, whereas in DpR patients the satisfactory compensation lasted for 53 % of this period. During the follow up period, in NPDR the average Hb1Ac level was 8.49 ± 0.88 %, and in DpR this Hb1Ac value was 7.61 ± 0.28 %, with statistically significant difference ($p = 0.0033$). During the period, in DpR patients no serious complication was marked, in the NPDR group, the incipient diabetic nephropathy twice and slight diabetic neuropathy were noticed. The occasional pathological values of the microalbuminuria were not possible to correlate with beginning

of the NPDR. Conclusion: The contrast sensitivity (CS) represents in the differential diagnosis of the NPDR and DpR a screening examination method. To specify the NPDR, the FAG is suitable and for both clinical entities specifies the extent of foveolar and perifoveolar involvement. Only the many years lasting follow up of Hb1Ac values documents the importance of long-term T1DM compensation in the prevention of pathological ocular changes development.

Key words: contrast sensitivity (CS), fluorescein angiography (FAG), diabetic pre-retinopathy (DpR), non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR), glycolated hemoglobin (Hb1Ac)

Čes. a slov. Oftal., 63, 2007, No. 1, p. 17-27

ÚVOD

Citlivost na kontrast (CK) informuje přesněji o rozlišovací schopnosti sítnice na rozdíl od klasického vyšetření zrakové ostrosti. Informace vizuálních podnětů v rozličných prostorových frekvencích jsou odesílány ze světločivých buněk sítnice do mozkové kůry zrakového orgánu různými kanály. Magnocelulární systém se podílí na zpracování nízkofrekvenčních podnětů základní achromatické CK. Parvocelulární systém přenáší data vysokofrekvenčních podnětů s vysokou prostorovou rozlišitelností a barevné vnímání [19]. Fluorescenční angiografie (FAG) je rutinním vyšetřením u pacientů s diabetickou retinopatií (DR). Dynamicky nás informuje o stavu hematookulárních bariér. Nesmí se nikdy hodnotit samostatně. Je neocenitelná především pro studium patofyziologie onemocnění. Není však nezbytně nutná pro vlastní diagnózu DR a klinicky významného makulárního edému (KSME) [32]. Přestože FAG není indikováno jako screeningová metoda pro vyšetření a určení diagnózy neproliferativní formy diabetické retinopatie (NPDR) [32], použili jsme toto vyšetření pro ozřejmění výtěžnosti CK z hlediska časné detekce očních změn u diabetes mellitus 1. typu (T1DM).

METODIKA A VLASTNÍ SESTAVA

V období od listopadu 1995 do března 2006 jsme provedli 42 FAG u celkového počtu 213 sledovaných pacientů s T1DM, což představuje 20 %. Do studie byli zařazeni nemocní ve věku od 18 až 33 let (median 24 let), z nichž bylo 17 mužů a 25 žen. Studijní soubor byl rozdělen do tří skupin podle doby trvání metabolické choroby. V první skupině bylo zastoupeno 15 nemocných s trváním T1DM do 10 let, kam byli zařazeni dva pacienti s oftalmoskopickým podezřením na NPDR a hraniční nálezy ve smyslu diabetické preretinopatie (DpR) při obrazu ojedinělých mikroaneuryzmat (MA) či změny kresby makulární krajiny (ZKM) v souvislosti se zvýšenou dilatací a vinutostí koncových kapilár (DVK). Druhou skupinu tvořilo 14 nemocných s trváním diabetu od 11 do 15 let (tato se kryla se stejnou skupinou nemocných v úvodní studii o CK, kteří byli starší 18 let). Ve třetí skupině bylo zastoupeno 13 pacientů s dobou diabetu od 16 let výše (personálně kopírovala skupinu s nejdéle trvajícím T1DM úvodní studie o CK).

Tab. 1. Patologické snížení CK v závislosti na době trvání T1DM

Doba T1DM (n=80 očí)	Citlivost na kontrast (c/st.)			
	3	6	12	18
6 až 10 let (n = 30)	7 %	10 %	13 %	13 %
11 až 15 let (n = 26)	8 %	12 %	23 %	23 %
nad 16 let (n = 24)	17 %	25 %	21 %	25 %
Celkový průměr	10 %	15 %	19 %	20 %

Tab. 2. Hraniční snížení CK v závislosti na době trvání T1DM

Doba T1DM (n=80 očí)	Citlivost na kontrast (c/st.)			
	3	6	12	18
6 až 10 let (n = 30)	53 %	13 %	23 %	20 %
11 až 15 let (n = 26)	50 %	31 %	31 %	31 %
nad 16 let (n = 24)	50 %	25 %	28 %	25 %
Celkový průměr	51 %	22 %	28 %	26 %

Tab. 3. Hodnocení klinických příznaků změn FAG v závislosti na době T1DM

Počet FAG (n = 42 pacientů)	dilatace kapilár	MA		FAZ	cap. D-O	KSME	Závěr FAG		
		nesáknou	sáknou				fyzilog.	DpR	NPDR
do 10 let (n = 15)	33 %	73 %	20 %	7 %	0	0	33 %	47 %	20 %
11 - 15 let (n = 14)	29 %	86 %	21 %	21 %	7 %	0	0	64 %	36 %
nad 16 let (n = 13)	23 %	92 %	38 %	54 %	15 %	23 %	0	31 %	69 %
Celkový průměr	29 %	83 %	28 %	26 %	7 %	7 %	12 %	48 %	40 %

Před každým FAG bylo jedním a vždy totožným lékařem provedeno CK natu-
rálně či s optimální korekcí při vízu 1,2 až 1,0 pro každé oko samostatně s výjimkou
4 amblyopických očí, které nebyly hodnoceny. Aplikací mydriatik (Cyclogyl, Neosy-
nephryn 10%) bylo docíleno optimální mydriázy, byla zavedena žilní kanylka a podána
1 tbl. Dithiadenu. Další lékař, pro všechna vyšetření identický, provedl klasické FAG
5 ml 15% fluoresceinu (Alcon) na přístroji ImageNet 2000 s předběžným hodnocením.
Po ukončení všech 42 FAG další dva lékaři porovnali jednotlivé nálezy FAG nezávisle
na všech předchozích vyšetřeních a anamnestických údajích jednotlivých pacientů.
Tím bylo docíleno dvojité slepé studie bez možnosti jakéhokoliv ovlivnění hodnocení
vztahu CK a FAG. Provedené vyšetření CK nevykazovalo statisticky významný roz-
díl mezi jednotlivými prostorovými frekvencemi u jejich patologického poklesu (tab.
1). Pouze u hraničních hodnot bylo výraznější postižení u nízkých prostorových frek-
vencí 3c/st. na rozdíl od středních 6 c/st. a vyšších 18 a 12c/st. ($p=0,006$ až $0,021$),
což svědčilo pro spíše celkově lehce výraznější postižení magnocelulárního systému
(tab. 2). V průměrném pohledu hodnocení pokles CK odpovídal době trvání T1DM.
Progrese změn na očním pozadí v jednotlivých sledovaných parametrech změn FAG
odpovídal době především trvání T1DM (tab. 3). Kapilární dilatace v centrální oblasti
odhalená přímou oftalmoskopií u většiny nemocných (95 %) byla nejčastěji vyjádřena
při FAG v počátečních stádiích očních změn, což svědčí pro obliteraci kapilár v po-
zdějších stádiích cévních změn v sítnicových projevech T1DM. Změny foveolární ava-
skulární zóny (FAZ) až do obrazu vymizení kapilární sítě – capillary dropout (cap. D-
O v tabulce 3) byly zásadně detekovány až od 11. roku trvání základní choroby
s maximem po 16. roce. Nově odhalené MA pomocí FAG dokreslovaly klinický obraz
sítnicových změn v jejich zvýšeném počtu, ale především prokázané sáknutí, které
hlavně napomohlo v diferenciální diagnóze DpR a NDPR. Původní dvě podezření na
NDPR do 10. roku trvání T1DM byla potvrzena a navíc byla odhalena další jedno-
stranná incipientní forma NPDR. V rozmezí 11 až 15 roku trvání doby základní cho-
roby stoupl počet NDPR ze 2 pacientů určené jen přímou oftalmoskopií na 5 potvrze-
ných DR pomocí FAG (tzn. v 31 %), z toho se jednalo dvakrát o jednostrannou
incipientní formu. V poslední skupině 13 pacientů byla NPDR nejčastěji zastoupena,

Tab. 4. Patologické hodnoty prostorových frekvencí CK u DpR a NPDR

T1DM (n=70 očí)	Citlivost na kontrast (c/st.)			
	3	6	12	18
DpR (n = 39)	8%	2%	15%	15%
NPDR (n = 31)	10%	22%	32%	35%
Celkový průměr	8%	9%	20%	24%

Tab. 5. Hraniční hodnoty prostorových frekvencí CK u DpR a NPDR

T1DM (n=70 očí)	Citlivost na kontrast (c/st.)			
	3	6	12	18
DpR (n = 39)	49%	33%	28%	18%
NPDR (n = 31)	61%	32%	32%	32%
Celkový průměr	54%	33%	30%	26%

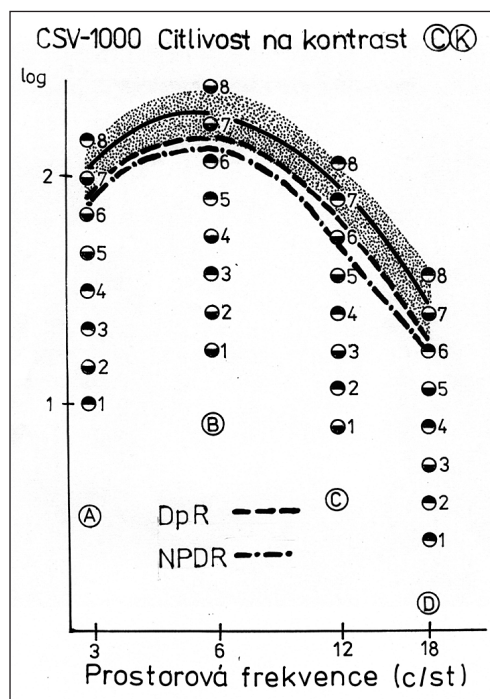
Tab. 6. Logaritmičké hodnoty CK pro jednotlivé prostorové frekvence pro normy, DpR a NPDR

Průměrné absolutní hodnoty CK (log)	Prostorové frekvence CK			
	3 c/st.	6 c/st.	12 c/st.	18 c/st.
norma [..]	1,92	2,19	1,89	1,42
DpR	1,84	2,08	1,75	1,29
NPDR	1,82	2,03	1,68	1,25

ve skupině 213 sledovaných pacientů byla NPDR odhalena u 8 % pacientů z původních podezření v 3,8 % jen pomocí přímé oftalmoskopie. Tento vztah je přibližný, neboť FAG nebyla u všech pacientů provedena. Přesnější číslo patologických změn na očním pozadí představuje u T1DM období základní choroby až po 10. roce jejího trvání, kde FAG odhalil NPDR v 43,8 % z původního funduskopického vyšetření pouze v 18,6 %.

Po celkovém vyhodnocení FAG vyšetření jsme provedli srovnání výsledků CK a FAG pro skupiny pacientů s DpR a NPDR. V tabulce 4 jsou porovnány patologické hodnoty jednotlivých prostorových frekvencí CK (jejich počet bez sledování jednotlivých absolutních hodnot). V tabulce 5 se jedná o hraniční hodnoty CK ve vztahu diagnostiky NPDR a také DpR definované pomocí FAG i dokladované přímou oftalmoskopií. Mezi hodnotami patologických hodnot CK v celkovém srovnání je ve vztahu mezi DpR a NPDR statisticky významný rozdíl ($p = 0,021$) ve smyslu výraznějšího postižení při NPDR. U hraničních hodnot CK tento statistický významný rozdíl nebyl sledován ($p = 0,064$).

Při porovnání jednotlivých prostorových frekvencí bylo u patologických hodnot patrné, že hlavní změny se týkaly vyšších frekvencí 12 a 18 c/st. jak u DpR tak NPDR, což svědčí pro poškození parvocelulárního systému. U hraničních hodnot CK se



Graf 1. CK pro jednotlivé prostorové frekvence pro DpR a NPDR ve vztahu k normám pro věk 11 až 19 let

a to v 69 %, počet potvrzené diagnózy NPDR pomocí FAG stoupl z 4 na 9 pacientů. KSME (klinicky signifikantní makulární edém) byl odhalen jen u pacientů po 16. roce trvání diabetu. Celkově

Tab. 7. Průměrné hodnoty Hb1Ac za období 10 let u DpR

pacient	pohlaví T1DM	věk počátku T1DM	doba trvání průměr	Hb1Ac			komplikace a poznámky
				vzestupů	počet sledování	doba	
"a"	Ž	3	20	7,34 %	5	10	hraniční MAU
"b"	Ž	4	17	7,73 %	5	11	eufunkční autoimun. thyreoiditida
"c"	Ž	8	18	8,01 %	9	12	
"d"	Ž	7	25	7,14 %	3	10	
"e"	M	11	15	6,89 %	2	9	
"f"	Ž	11	15	7,51 %	7	12	Hashimotova thyreoiditida
"g"	Ž	14	13	8,67 %	8	12	nespolupráce
"h"	M	15	10	8,56 %	4	9	nespolupráce
"i"	M	15	11	6,65 %	1	9	

Tab. 8. Průměrné hodnoty Hb1Ac za období 10 let u NPDR

pacient	pohlaví T1DM	věk počátku T1DM	doba trvání průměr	Hb1Ac			komplikace a poznámky
				vzestupů	počet sledování	doba	
"a"	Ž	4	23	9,34 %	12	12	incip. diabetická nefropatie
"b"	Ž	5	15	8,73 %	8	9	
"c"	Ž	8	15	10,06 %	10	10	incip. diabetická nefropatie
"d"	Ž	8	24	8,26 %	8	12	opakované hypoglykémie
"e"	M	11	15	9,10 %	9	11	incip. diabetická polyneuropatie
"f"	Ž	12	15	8,58 %	7	11	hyperglykémie (3x hospitalizace)
"g"	Ž	12	16	8,27 %	10	10	
"h"	M	17	12	6,93 %	3	12	
"i"	M	16	13	7,21 %	2	9	

změny projevovaly hlavně u NPDR, ale i u DpR, v nízké prostorové frekvenci 3c/st., což představuje také počínající postižení magnocelulárního systému.

Při celkovém hodnocení jednotlivých hodnot prostorových frekvencí na křivce CK (tabulka 6 a graf 1.) vzájemným srovnáním norem CK [19], nálezu CK u DpR a NPDR vyplynuly zásadní rozdíly na hladině statistické významnosti podle T-testu.

1. NPDR proti normě vykazuje významné a zásadní patologické postižení CK ($p = 0,0058$).

2. DpR proti normě vykazuje podstatné patologické postižení CK ($p = 0,0197$).

3. NPDR proti DpR vykazuje rozdíl ve výraznějším patologickém postižení CK ($p = 0,0228$).

Hodnocení metabolické kompenzace bylo provedeno zpětně z dokumentace za období od roku 1994 (minimálně od 1997) do roku 2005, byly sledovány tyto parametry:

1. průměrné hodnoty glykovaného hemoglobinu (dále Hb1Ac) ze čtyř (až šesti) vyšetření každý rok. Do roku 2003 se jednalo o metodiku DCCT a od roku 2004 o metodiku IFFC,

2. průměrné hodnoty mikroalbuminurie (MAU) ze dvou hodnot za rok,

3. počet stavů hyperglykémie a hypoglykémie,

4. další doprovodné komplikace či změny celkového stavu pacientů.

Pro srovnání vlivu metabolické kompenzace na základě průměrných ročních hodnot Hb1Ac bylo sestaveno devět dvojic sledovaných pacientů: „a,b,c ...i“ s DpR (tab. 7) a NPDR (tab. 8), které byly definované stejným pohlavím, začátkem T1DM s maximálním rozdílem 2 let a dobou trvání T1DM, která byla delší než 10 let a rozdíl byl do 3 let (maximálně 20% rozdíl v době trvání). Byla zhodnocena celková průměrná hodnota Hb1Ac u každého sledovaného a počet zvýšených průměrných roční hodnot Hb1Ac podle použitých příslušných metodik.

Z tabulek 7 a 8 vyplývá, že při celkově stejné průměrné desetileté pozorovací době je významný rozdíl v počtu patologických průměrných ročních hodnot Hb1Ac u pacientů s NPDR v 72 % oproti 47% zastoupení u pacientů s DpR. V 7 případech z celkového počtu 9 pozorování byla průměrná hladina Hb1Ac výrazněji zvýšená u NPDR oproti DpR. Prvá rozdílnost byla zaznamenána u pacientek „g“: u nemocné s DpR byla vyšší hodnota Hb1Ac hlavně pro špatnou spolupráci v posledních pěti letech sledování, tato mladá žena je významně ohrožená vznikem NPDR. Za druhé tento rozdíl byl zjištěn u pacientů „h“: pacient s vysokou hodnotou Hb1Ac nedodržující doporučený léčebný režim dosud nemá výrazně postižený fundus, na rozdíl od dobře kompenzovaného pacienta s NPDR. Za sledované období od roku 1995 (1997) do roku 2005 byla u NPDR celková průměrná hodnota Hb1Ac $8,49 \pm 0,88$ % a u DpR byla tato hodnota Hb1Ac $7,61 \pm 0,28$ % s rozdílem na statistické hladině významnosti ($p = 0,033$). U pacientů DpR nebyla zaznamenána v tomto období žádná významná komplikace, u NPDR to byla dvakrát incipientní diabetická nefropatie a jednou lehká diabetická neuropatie. Ojedinelé patologické hodnoty MAU nebylo možno dát do souvislosti se vznikem NPDR.

DISKUSE

V detekci zrak ohrožující nemoci diabetického oka (STDED = sight-threatening diabetic eye disease) [23] napomáhá jak přímá oftalmoskopie, tak fotodokumentace, které společně zvyšují možnost záchytu očních změn T1DM. Současná moderní nestereoskopická barevná fotodokumentace je stále dostatečná pro konvenční klasifikaci DR [17]. Přínos v diagnostice DR představuje počítačové zpracování fotodokumentace [30, 40]. Plně automatizovaný počítačový algoritmus pomáhá detekovat tvrdé exsudáty (TE) a hemoragie s mikroaneuryzmaty (HMA) [30]. Počítačový systém z roku 2004 může až s 94,8% citlivostí rozpoznat DR [40].

FAG je stále nenahraditelná v hodnocení nevysvětlitelného poklesu vizu u T1DM, při podezření na ischemii střední periferie sítnice či při diferenciaci diagnóze pseudofakického a diabetického makulárního edému. Zásadní důležitost má před rozhodnutím o jednotlivých formách laserové léčby makulárního edému a při doplnění léčby po insuficientních výsledcích laserové terapie či při akcentaci makulopatie po panretinální fotokoagulaci atd. [32].

Indikace FAG je u dětí relativní, většinou se doporučuje až po 12. roce života [8]. V naší studii jsme prováděli FAG u pacientů starších 18 let. Oprávněnost tohoto kroku potvrzuje fakt nauzey při aplikaci fluoresceinu u jediného pacienta ve věku necelých 18 let (celkově 43. vyšetřovaný, který se chtěl podrobit FAG, které bylo přerušeno bez konkrétních výstupů). Všichni nemocní si sami zvažili nutnost tohoto vyšetření, které bylo hlavně výzkumného charakteru. Výstup měl význam i pro vyšetřované, neboť je lépe informoval o stavu sítnice při tak závažné celkové chorobě.

Hodnotu provedeného FAG u rizikové skupiny pacientů po 10 letech trvání T1DM potvrzuje fakt odhalení NPDR a jejího odlišení od DpR. Oftalmoskopicky jsme odhalili NPDR jen u 6 pacientů a pomocí FAG stoupl její počet na 14. Tento nále z je ve shodě s literárními údaji, např. z původních 12 dětských diabetiků s oftalmoskopicky detekovanou NPDR se zvýšil počet prokázané NPDR u 29 pacientů po deseti letech trvání základní choroby [36]. Potvrzuje to fakt, že FAG je stále citlivější metodikou než rutinní klasická přímá oftalmoskopie [26] či bezčervená a barevná fotodokumentace [9]. FAG napomáhá v odkrytí neperfuze a intraretinálních neovaskularizací při okluzi kapilární sítě [36].

Nejmodernější formou FAG je stereotechnika, která umožňuje odhalit i hluboko uložené MA v makulární krajině jako příčinu jejího edému [12], přesto se příčinu jeho vzniku nepodaří vždy vysvětlit. Naopak FAG rubeózy duhovky se neukázala jako dynamická metodika pro sledování výsledků panretinální fotokoagulace [16].

Významným vyšetřením, které doplňuje nále z FAG, je OCT (optická koherentní tomografie). Jejich signifikantní korelace napomáhá při hodnocení makulárního edému. Kombinace získaných dat může poskytnout detailní znalosti o anatomické a fyziologické charakteristice KSME [14]. V naší studii jsme OCT nepoužili, neboť výzkumným záměrem bylo posouzení významu CK pro časnou diagnózu STDED při T1DM. CK u FAG potvrzené NPDR prokázalo snížení hodnot středních a vyšších frekvencí, což je ve shodě s literárními údaji. Všeobecně pokles CK doprovází DR [31, 38, 41]. Postižení se týkalo hlavně parvocelulárního systému svědčící pro funkční postižení převážně foveolární oblasti ještě v době, kdy nebyl podstatný KSME a capillary dropout (v obou případech jen v 7 %). Postižení perifoveolární kapilární sítě je ve vztahu k centrální zrakové ostrosti, která se v počátku projeví jen poklesem CK, a to 6 a 12 c/st. Poskytuje klinický doplněk hraniční identifikace časného projevu diabetické makulopatie [1].

Zastoupení rozšíření a deformace FAZ (foveální avaskulární zóny) stoupalo v naší sestavě s dobou trvání T1DM a bylo celkově prokázano u čtvrtiny nemocných. Nejvyšší stupeň změn FAZ, hodnocený samostatně, podle FAZ ETDRS představuje destrukci perifoveolární sítě způsobenou uzávěry a atrofií (capillary dropout), kdy ani kvalitativní studie zatím nerozšířily další znalosti dané problematiky [2]. Fokální laserové ošetření u KSME napomáhá stabilizovat vidění a CK, přičemž tyto normalizační změny jsou na sobě nezávislé [37], proto tento postup zvažujeme u tří našich pacientů.

Četnost výskytu DR u dětí a mladistvých v zahraničních studiích je podmíněna dobou a s ní spojenou úrovní poskytované léčby T1DM. V rozsáhlých studiích při využití FAG z 80. let minulého století byly příznaky DR detekovány u 22 % [25] nebo 53 % [27] či až u 56 % [6] nemocných do 10 let trvání této metabolické choroby. Čas s sebou přinášel progresi od 11 let a později počet prokázaných DR výrazně narůstal až na 70 % [25] nebo 82 % [27] či až 88 % [6], přičemž už od 13 let trvání T1DM se v průměru objevovaly v této věkové skupině i proliferativní formy DR [27].

V průběhu devadesátých let už incidence DR klesala. Minimální změny v rámci základní nemoci se poprvé objevují v průměru až po 9 letech [3] a pomocí FAG byly tyto změny přesně detekovány až po 10 letech u celkem 14 (11 %) z 127 dětských pacientů s T1DM, což nebylo statisticky významné [29] a je v praktické shodě s 8% výskytem NPDR našeho souboru. Vyplýval z toho závěr, že časně prováděná FAG v nynější době u dětí do deseti let trvání T1DM nemá podstatný význam ve sledování těchto nemocných [29]. Podporuje to srovnání výsledků chromatooftalmoskopie a FAG, kdy jen o 7 % vyšší výskyt diabetických změn na očním pozadí při FAG není podkladem, aby se toto vyšetření stalo u dětí rutinním vyšetřením [7]. CK naopak

představuje nezátežové a rychlé vyšetření, které napomáhá včas detekovat změny i u dětí od 6 let věku s T1DM v oblasti foveolární a perifoveolární oblasti [20].

Iniciální stadia NPDR byla diagnostikována v průměru až po 14 letech doby T1DM [d2] nebo počáteční cévní změny v rámci základní choroby byly zjištěny na fundu u 34 % nemocných již po 10 letech [5]. U 72 pacientů (16 %) v rozsáhlém souboru 441 dětí a dospívajících byly prokázány počáteční příznaky NPDR, ale v absolutní většině to bylo až po 16 letech trvání T1DM. [11]. Tomu v podstatě odpovídají i naše poznatky 69 % zastoupení NPDR po 16. roku trvání této metabolické choroby.

První a zásadní práci o DR u dětí a mladistvých v našem regionu poskytuje studie Karla a Pelešky již z přelomu 60. a 70. let minulého století [15], v té době byly popisovány často proliferativní formy DR. V období před cca 15 lety byla NDPR detekována pomocí FAG v bývalém Československu v 41% [35] či 39 % [13]. V naší sledované skupině [20] FAG odhalila NPDR jen v 8 %. Vlastní výtěžnost FAG pro detekci NPDR oproti klasické oftalmoskopii byla vyšší o 25 % v našem souboru a o 30 % u slovenských autorů [35]. S přihlednutím k uběhlé době ve výtěžnosti FAG není podstatný rozdíl.

Hlavní a významnou změnu představuje u nás i ve světě pokles počtu NPDR u dětí a mladistvých s odstupem výše uvedených let, což svědčí o celkově zlepšené léčbě a účinnější kompenzaci T1DM.

Naše studie potvrzuje prokázaný vztah metabolické dysregulace na progresi očních změn v porovnání mezi pacienty s NPDR a DpR ve stejném období trvání T1DM. Kompenzace T1DM se především řídí hladinou H1Ac vyšetřovanou minimálně čtyřikrát do roka. Za úspěšnou kompenzaci T1DM se považují hladiny Hb1Ac 6,5 až 7,5 %, neuspokojivé jsou hodnoty vyšší [28] podle DCCT normy u dospělých. V současné době se v ČR se již používá také IFCC metodika [22, 33], kterou využíváme u sledovaných pacientů od roku 2004. Hladinou kompenzace T1DM je Hb1Ac do 6 %. Vzhledem k tomu, že naše sledování bylo dlouhodobé, minimálně 9 let, dvě poslední průměrné hodnoty Hb1Ac celkově negativně neovlivňovaly celkovou průměrnou hodnotu pozorování, neboť ji u všech pacientů stejně nevýznamně zlepšovaly z pohledu norem DCCT. Při dlouhodobé dekompenzaci T1DM s H1Ac nad 10 % se první změny na očním pozadí objevily již po dvou letech, při nižší hladině daleko později [24]. Rizikovým faktorem vzniku NPDR je období začátku T1DM ve věku 15–19 roku, kdy DR má prevalence až 48 % oproti 11 % období vzniku 6–13 let, kdy je čistě zavislá na Hb1Ac kompenzaci [21]. Významný vliv má zda hladina Hb1A je nižší než 8,3 %, neboť při vyšší hodnotě je relativní riziko vzniku DR až trojnásobné [21]. Dřívější studie před deseti lety za toto trojnásobné riziko považovala hladinu Hb1Ac 12 %, prevalence DR v době diagnózy byla 1,3 % a po 4 letech trvání T1DM stoupla až na 15,9 %, kdy diabetes se manifestoval po 15. roce věku [18]. Studie zahrnující přes 800 sledovaných mladých dospělých pacientů s diabetem potvrdila DR po deseti letech trvání choroby v 39 %, z toho byla necelá 2 % proliferativní formou DR [10]. V naší studii jsme naštěstí proliferativní formu DR neodhalili, přestože celkový počet DR byl nepatrně vyšší. V tomto období švédská studie hodnotila hladiny Hb1Ac [10], statisticky významný rozdíl ($p = 0,001$) stanovila mezi hladinou rizika vzniku DR Hb1Ac $8,1 \pm 1,5$ % a vyšší oproti hladině HbA1c $6,8 \pm 1,2$ %, metodikou DCCT. Naše sledování stejnou metodikou se zabývalo porovnáním jen malé skupiny, neboť jsme se snažili o přesnou definici rizika, které zahrnovalo i stejné pohlaví, počátek a trvání diabetu. Statisticky významný rozdíl naší sestavy byl proto nižší, naopak menší rozsah směrodatných odchylek upřesňoval hodnotu souboru. Hodnoty Hb1Ac pro riziko vzniku NPDR byly vyšší než ve švédské studii, ale i hraniční nálezy DpR vykazovaly průměrnou hladinu HbA1c vyšší než hodnoty Hb1Ac bez DR porovnávané studie.

Mezi angiopatické komplikace kromě očních patří nefropatické, které se objevují v průběhu časné puberty u přibližně u 10–20 % diabetiků [4]. V naší předchozí práci jsme tento počet neprokázali [20] a ani cíleným dlouhodobým sledováním hladin MAU jsme přímý vliv na vznik NPDR nepozorovali.

Podpořeno grantem IGA NR/7952-3

LITERATURA

1. **Ared, O., Remky, A., Evans, D., et al.:** Contrast Sensitivity Loss is Coupled with Capillary Dropout in Patients with Diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 38, 1997: 1819–24.
2. **Conrath, J., Giorgi, R., Raccach, D., et al.:** Foveolar Avascular Zone in Diabetic Retinopathy: Quantitative vs Qualitative Assessment. *Eye*, 19, 2005: 322–326.
3. **Danne, T., Kordonouri, O., Enders, I. et al.:** Monitoring for Retinopathy in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Acta Paediatr. Suppl.* 425, 1998: 35–41.
4. **Danne, T., Kordonouri, O., Hover, G. et al.:** Diabetic Angiopathy in Children. *Diabet. Med.*, 14, 1997: 1012–25.
5. **d'Annunzio, G., Malvezzi, F., Vitali, L. et al.:** A 3–19-Year Follow-up Study on Diabetic Retinopathy in Patients Diagnosed in Childhood and Treated with Conventional Therapy. *Diabet. Med.* 14, 1997: 951–958.
6. **Dorchy H., Toussaint D., Haumont, D. et al.:** Relationship between Some Clinical and Biological Factors and Incipient Diabetic Retinopathy Diagnosed by Fluorescein Angiography. *Am. J. Ophthalmol.* 96, 1983: 108–110.
7. **Filouš, A., Rychnová, J., Vavřinec, J.:** Výskyt diabetické retinopatie u dětí a mladistvých a její závislost na trvání diabetu a věku nemocných. *Čs. Pediatr.*, 47, 1992: 456–459.
8. **Gerinec, A.:** Dětská oftalmologie, Osveta, Martin, 2005, s. 533–534.
9. **Hellstedt, T., Vesti, E., Immonen, I.:** Identification of Individual Microaneurysms: a Comparison between Fluorescein Angiograms and Red-free and Colour Photographs. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 234, 1996, Supl.: 3–7.
10. **Henricson, M., Nystrom, L., Blohme, G., et al.:** The Incidence of Retinopathy 10 Years after Diagnosis in Young Adult People with Diabetes: Results from the Nationwide Population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care*, 26, 2003: 349–354.
11. **Hol, R.W., Lang, G.E., Grabert, M., et al.:** Diabetic Retinopathy in Pediatric Patients with Type-1 Diabetes: Effect of Diabetes Duration, Prepubertal and Pubertal Onset of Diabetes, and Metabolic Control. *J. Pediatr.*, 132, 1998: 790–794.
12. **Jensen, D.B., Knudsen, L.L.:** Stereoscopic Fluorescein Angiography in Diabetic Maculopathy. *Retina*, 26, 2006: 153–158.
13. **Juhás, T.:** Rizikové faktory diabetické retinopatie u dětí a mladistvých s diabetes mellitus I. typu. *Čs. Oftal.*, 46, 1990: 367–370.
14. **Kang, S.W., Park, C.Y., Ham, D.I.:** The Correlation between Fluorescein Angiographic and Optical Coherence Tomographic Features in Clinically Significant Diabetic Macular Edema. *Am. J. Ophthalmol.* 137, 2004: 313–322.
15. **Karel, I., Peleška, M.:** Fluorescenční angiografie u dětských a mladistvých diabetiků. *Čs. Oftal.*, 26, 1970: 357–362.
16. **Karhan, J., Smecka, Z., Rehak, J. et al.:** Mild Diabetic Rubeosis and Panretinal Photocoagulation. *Acta Univ. Palacki Olomouc Fac. Med.* 122, 1989: 303–306
17. **Kitano, S.:** Grading of Diabetic Retinopathy from Non-stereoscopic Color Fundus Photographs—Relationship to Fluorescein Angiography Findings and Three-Year Prognosis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 109, 2005: 563–572.
18. **Klein, R., Paltal, M., Allen, C., et al.:** Incidence of Retinopathy and Associated Risk Factors from Time of Diagnosis Insulin-Dependent Diabetes. *Arch. Ophthalmol.* 115, 1997: 351–356.
19. **Krásný, J.:** Multidisciplinární využití citlivosti na kontrast. *Čas. lék. čes.*, 145, 2006: 864 - 868.
20. **Krásný, J., Brunnerová, R., et al.:** Test citlivosti na kontrast v časné detekci očních změn u dětí, dospívajících a mladých dospělých s diabetes mellitus 1. typu. *Čes. a slov. Oftal.* 62, 2006, 6, 381–394.

21. **Kullberg, C.E., Abrahamsson, M., Arnqvist, H.J., et al.:** Prevalence of Retinopathy Differs with Age at Onset of Diabetes in a Population of Patients with Type 1 Diabetes. *Diabet. Med.*, 19, 2002: 924–931.
22. Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetes mellitus. *DMEV*, 7, 2004: 46–54.
23. **Leese, G.P., Ellis, J.D., Morris, A.D. et al.:** Does Direct Ophthalmoscopy Improve Retinal Screening for Diabetic Eye Disease by Retinal Photography? *Diabet. Med.*, 19, 2002: 867–869.
24. **Maguire, A., Chan, A., Cusumano, J., et al.:** The Case for Biennial Retinopathy Screening in Children and Adolescents. *Diabetes Care*, 28, 2005:509–513.
25. **Malone, J.I.:** Ophthalmic Complication of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 12, 1985: 194–198.
26. **Palega-Pydyn, D., Czerniawska, E., Nawrocka, Z.:** Evaluation of the Rate of Ophthalmoscopic Complication of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Klin. Oczna* 317, 1997: 17–21.
27. **Palmberg, P., Smith, M., Waltman, S., et al.:** The Natural History of Retinopathy in Insulin-Dependent Juvenile-Onset Diabetes. *Ophthalmology*, 88,1981: 613–618.
28. **Pecová, J.:** Kompenzace diabetu mellitu—cíle terapie. *Interní medicína pro praxi* 5, 2004: 244–246.
29. **Salardi, S., Rubbi, E., Puglioli, R., et al.:** Diabetic Retinopathy in Childhood : Long-term Follow-up by Fluorescein Angiography Beginning in the First Months of Disease. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 14, 2001: 507–515.
30. **Sinthanayothin, C., Boyce, J.F., Williamson, T.H., et al.:** Automated Detection of Diabetic Retinopathy on Digital Fundus Images. *Diabet. Med.* 19, 2002: 105–112.
31. **Sokol, S., Moskowitz, A., et al.:** Contrast Sensitivity in Diabetics with and without Background Retinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 103, 1985: 51–54.
32. **Sosna, T., Bouček, P., Fišer, I.:** Diabetická retinopatie, *J.Cendelín*, 2001, Praha, s. 255.
33. Standardy péče o diabetes mellitus 1. typu. *DMEV*, 7, 2004: 6–834. Strmeň, P. Michálková, D.: Retinopathia diabetica u juvenilnych diabetikov. *Čs. Oftal.* 35, 1979: 5–35.
11. **Strmeň, P., Hasa, J., Krásnik, D., et al.:** Diabetická retinopatia u detí a mladistvých s diabetom 1. typu vo veku do 18 rokov. *Čs. Oftal.* 48, 1992: 338–343.
36. **Takahashi, K., Kishi, S., Muraoka, K., et al.:** Reperfusion of Occluded Capillary Beds in Diabetic Retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 126, 1998: 791–797.
37. **Talwar, D., Sharma, N., Pai, A., et al.:** Contrast Sensitivity Following Focal Laser Photocoagulation in Clinically Significant Macular Oedema due to Diabetic Retinopathy. *Clin. Experiment Ophthalmol.* 29, 2001: 17–21.
38. **Urban, B., Bakunowicz-Lazarczyk, A., et al.:** The Evaluation of Contrast Sensitivity in Children and Adolescents with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Klin. Oczna.* 101, 1999:111–114.
39. **Urban, B., Bakunowicz-Lazarczyk, A., Peczynska, J. et al.:** Fluorescein Angiography in Children and Adolescent with Type I. Diabetes Mellitus. *Klin. Oczna* 101, 1999: 191–194.
40. **Usher, D., Dumskyj, M., Himaga, M. et al.:** Automated Detection of Diabetic Retinopathy in Digital Retinal Images: a Tool for Diabetic Retinopathy Screening. *Diabet. Med.* 21, 2004: 84–90.
41. **Verrotti, A., Lobefalo, L. et al.:** Relationship between Contrast Sensitivity and Metabolic Control in Diabetics with and without Retinopathy. *Ann. Med.* 30, 1998: 369–374.

MUDr. Jan Krásný
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
krasny@fnkv.cz