



## Standardy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie a jejích komplikací

Doporučení České diabetologické společnosti a České vitreoretinální společnosti

### 1. Charakteristika předmětu standardu (definice)

Diabetická retinopatie (DR) je typickou mikrovaskulární komplikací diabetu (DM). Vzniká na podkladě specifických morfologických změn, které jsou důsledkem metabolické poruchy, u nemocných s diabetem 1. a 2. typu. DR může provázet i ostatní specifické typy diabetu.

Ve vyspělých zemích je DR a její komplikace nejčastější příčinou nově vzniklé slepoty u osob ve věku 20-74 let.

Komplexní léčebně preventivní postupy, které zahrnují intervenci rizikových faktorů (hyperglykémie, hypertenze apod.), aktivní screening DR a specializovanou oftalmologickou léčbu, redukuje riziko ztráty zraku o více než 90%.

### 2. Epidemiologická charakteristika

Prevalence DR je významně podmíněna trváním choroby. Postihuje 80 – 100 % nemocných s diabetem 1. typu a více než 60 % nemocných s diabetem 2. typu s trváním DM delším než 20 let. Z toho asi v polovině případů jde o proliferativní formu DR (PDR).

Podle statistických dat publikovaných Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR byla v České republice na konci roku 2001 prevalence DR 11, 4 %. Prevalence PDR hodnocená ve vztahu k celkovému počtu 653 418 nemocných byla 2, 5 % a 21, 8 % byla prevalence PDR hodnocená ve vztahu k o nemocným s DR. Prevalence slepoty vzniklé v souvislosti s DR byla 0, 3 %. V absolutních číslech bylo v roce 2000 téměř 2000 slepých nemocných s diabetem. Výskyt diabetické makulopatie (DMP) není v ČR sledován.

### 3. Patofyziologický princip a morfologická charakteristika

V patogenezi a dynamice progresu DR se uplatňují faktory genetické a metabolické, z nichž nejdůležitější roli hraje hyperglykémie s navazujícími metabolickými cestami (glykace proteinů, polyolová cesta metabolismu glukózy, oxidační stres). Vedle chronické hyperglykémie se uplatňuje hypertenze a dosud ne zcela objasněnými mechanismy i dyslipidémie. V důsledku hemodynamických, rheologických a strukturálních změn v sítnicové mikrocirkulaci dochází postupně k vzestupu kapilární permeability, k obliteraci kapilár a ke vzniku oblastí kapilární neperfuze, které se u DM 1. typu predominantně lokalizují ve střední periférii sítnice, u DM 2. typu pak v oblasti zadního pólu oka. Chronická sítnicová hypoxie je stimulem k novotvorbě cév v sítnici a podél zadní plochy sklivce. Významnou složkou ovlivňující DR jsou změny retinálního pigmentového epitelu a neurodegenerativní změny nervových a gliálních buněk sítnice.

#### 4. Klasifikace a klinická charakteristika

Na základě dynamiky sítnicových změn rozlišujeme následující klinická stádia a formy DR: **neproliferativní DR (NPDR)**, **proliferativní DR (PDR)** a **diabetickou makulopatii (DMP)**.

♦ **Neproproliferativní DR (NPDR)**. Základními klinickými znaky NPDR jsou mikroaneurysmata, hemoragie, flebopatie, intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA) a vatovitá ložiska. Podle pokročilosti změn lze NPDR dále rozdělit na **počínající** [4 – 0 – 0], (čísla v závorkách značí počet kvadrantů, ve kterých jsou přítomné klinické progresivní znaky uzávěru kapilár: **hemoragie – flebopatie – intraretinální mikrovaskulární abnormality**), **středně pokročilou** [4 – 1 – 0] a **pokročilou**. Pokročilá NPDR má širokou škálu klinických progresivních znaků sítnicové neperfuze a ischemie, dynamicky měnící pokročilou formu [4 – 2 – 1] ve velmi pokročilou formu NPDR [4 – 4 – 4].

♦ **Proliferativní DR (PDR)**. Pro diagnostiku je nezbytná přítomnost novotvořených cév kdekoli na sítnici a/nebo na disku zrakového nervu bez účasti či s účastí doprovodné fibrózní tkáně. Kromě progresivního nálezu neovaskularizací a fibrózní tkáně se pokročilá PDR se projevuje také komplikacemi, jakými jsou preretinální, retrovitreální a intravitreální krvácení, trakční a/nebo regmatogenní odchlípení sítnice a neovaskularizace na duhovce. Podle dynamiky onemocnění rozlišujeme **počínající** a **vysoce rizikovou PDR**. **Vysoce riziková PDR** je definována přítomností neovaskularizací na disku zrakového nervu v rozsahu 1/4 až 1/3 papily a/nebo novotvorbou cév kdekoli na sítnici postihující nejméně 1/4 plochy papily, doprovázenou krvácením do sklivce.

♦ **Diabetická makulopatie (DMP)**. DMP vzniká následkem zhroucení hematookulární bariéry a ve svém důsledku vede k akumulaci extracelulární tekutiny, sítnicovému edému a obvykle i k ukládání proteinů a lipidů ve formě tvrdých exsudátů. Makulární edém je definován jako retinální ztlustění či tvrdé exsudáty v dosahu 1 papilárního průměru (1500 mikronů) od centra makuly.

Klasifikace makulárního edému:

- fokální – je charakterizován především diskretním sáknutím z mikroaneurysmat a kapilár
- difúzní – je charakterizován výrazným sáknutím především dilatovaných kapilár v perifoveální oblasti a z hlubokého kapilárního řečiště
- cystoidní – doprovází pravidelně difúzní a je charakterizován sáknutím do preformovaných prostor hlubších především nervových vrstev sítnice
- ischemický – je charakterizován rozsáhlými neperfundovanými zónami sítnice a těžce může poškozovat zrakovou ostrost.
- smíšený

**Klinicky signifikantní makulární edém (KSME)**. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) používá tento jednoznačně definovaný výraz pro zdůraznění makulárního edému, který bezprostředně ohrožuje foveou a centrální zrakovou ostrost. Tento stav vyžaduje neprodlenou laserovou koagulaci.

#### 5. Diagnostika.

Diagnostické metody záchytu DR jsou biomikroskopické vyšetření na štěrbinové lampě, stereoskopická fotografie a fluorescenční angiografie (FAG) očního pozadí. Tyto metody jsou jednoduché, bezpečné a schopné odlišit pacienta s DR a bez ní. Všechna vyšetření očního pozadí musí být prováděna v arteficialní mydriáze.

**Biomikroskopické vyšetření na štěrbinové lampě** je dostatečně citlivá metoda ke stanovení diagnózy DR, novotvořených cév na duhovce, ke zjištění přítomnosti ztlustění sítnice v oblasti makuly a neovaskulárních změn na papile či kdekoli na sítnici. Vyšetření provádíme pomocí asferické čočky o síle 90 dioptrií nebo dalšími typy bezkontaktních ale i kontaktních čoček

**Stereoskopické fotografie** v 7 polích podle Airlie House Classification je „zlatým standardem“ pro hodnocení stupně DR (ETDRS a EURODIAB studie). Hodnocení je slepě prováděno v Retinopathy Grading centrech. Barevná fotodokumentace základních dvou polí (centrálního a

diskonasálního ve 40<sup>o</sup> záběru), by měla být provedena vždy a u všech rizikových pacientů s pokročilejšími formami DR.

**Fluorescenční angiografie** je metoda doplňující a nedoporučuje se pro praktické účely screeningu. Není potřebná k diagnóze KSME nebo PDR. Může být indikována před laserovou koagulací DMP a KSME, ke zjištění rozsahu makulární kapilární neperfüze, jemných neovaskularizací či ke zhodnocení nevysvětlitelného poklesu zrakové ostrosti.

## 6. Léčebné postupy

**Normalizace glykémie a krevního tlaku.** V primární prevenci i léčbě DR se uplatňuje komplex opatření zahrnující ovlivnění rizikových faktorů. Doložen je příznivý efekt důsledné kontroly glykémie a krevního tlaku, které jednoznačně snižují riziko vzniku i progresu DR u nemocných s diabetem 1. i 2. typu. Cíle léčby nemocných s diabetem, jejichž dosažení podle dosavadních znalostí přispívá k prevenci a stabilizaci diabetické retinopatie i dalších mikro- a makrovaskulárních komplikací diabetu uvádí tabulka č. 2.

**Laserová koagulace sítnice.** Je jedinou účinnou symptomatickou léčbou DR. Významně snižuje riziko ztráty zrakové ostrosti. Časově vhodně zvolená léčba indikovaných stádií DR a DMP je rozhodující v prevenci ztrát zrakové ostrosti. Účinnost laserové koagulace je preventivní a již ztracenou zrakovou ostrost nemůže zpravidla vrátit.

Stanovit jednoznačně standardy laserové léčby DR a DMP je obtížné a předložené metodické pokyny jsou proto obecnými doporučeními. Laserová koagulace může být fokální, kvadrantová nebo panretinální. O její volbě rozhoduje nejen závažnost DR, ale také přítomnost dalších rizikových faktorů.

- **NPDR**

**Počínající NPDR.** Toto stádium nevyžaduje laserovou léčbu..

**Středně pokročilá NPDR.** Zpravidla nevyžaduje laserovou léčbu. U dlouhodobě subkompenzovaných a dekompenzovaných diabetiků 1. typu doporučujeme FAG.

**Pokročilá NPDR.** Toto stadium je pro zahájení laserové léčby nejvýhodnější, protože jinak bude 50-75 % těchto očí progredovat do PDR. Používáme panretinální nebo kvadrantovou laserovou koagulaci sítnice.

- **PDR.** Je vždy indikací k laserové terapii. Způsob terapie se odvíjí od typu a rozsahu proliferací.

**Neovaskularizace na sítnici.** U diabetiků 2. typu léčených inzulinem reagují zpravidla na fokální či kvadrantovou koagulaci. U diabetiků 1. typu je vhodnější panretinální fotokoagulace.

**Neovaskularizace na disku zrakového nervu** jsou vždy indikací k panretinální fotokoagulaci.

**Persistující novotvořené sítnicové cévy** mohou být velkým léčebným problémem. Cílená koagulace je spojena s poměrně vysokým rizikem hemoftalmu. Je vhodné doplnit výkon extensivní fotokoagulací.

- **Diabetická makulopatie**

**Makulární edém.** Je obvyklou indikací k fotokoagulaci. Léčbu je nutno zahájit včas! Pacienta musíme informovat o nutnosti zahájení léčby ještě před tím než poklesne zraková ostrost! Statisticky se zlepší zraková ostrost po resorpci edému pouze u 17% pacientů.

**KSME.** Ošetříme laserovou fotokoagulací vždy! Volba způsobu laserové terapie pak záleží na klinických projevech edému.

*U diabetika 2. typu s pokročilou NPDR provázenou KSME doporučujeme zahájit léčbu makulopatie jako první . Výsledky samostatně provedené profylaktické panretinální fotokoagulace nejsou optimální.*

**Syndrom časného normoglykemického zhoršení (NGR-EP).** Tam kde předpokládáme rychlý pokles HbA<sub>1c</sub> z hladin vyšších než 11% doporučujeme u pokročilé formy NPDR a PDR panretinální fotokoagulaci.

### **Pars plana vitrektomie.**

Jde o mikrochirurgický zákrok ve sklivci a sítnici s možností endolaserové panretinální fotokoagulace. Principem operace je odstranění zkaleného sklivce, preparace a odstranění membrán na sítnici a její opětovné přiložení.

Základní indikace pars plana vitrectomie při DR lze rozdělit do několika skupin:

1. Neresorbující se sklivcové krvácení
2. Trakční odchlípení sítnice ohrožující makulu,
3. Kombinované trakční a regmatogenní odchlípení sítnice
4. Pokročilá progresivní fibrovaskulární proliferace,
5. Floridní PDR nereagující na laserovou fotokoagulaci,
6. Neovaskularizace duhovky spojená se sklivcovým krvácením,
7. Husté neresorbující se premakulární krvácení,
8. Makulární edém,
9. Přední fibrovaskulární proliferace,
10. Fibrinoidní syndrom s odchlípením sítnice

Výkon je prováděn na specializovaných pracovištích. Konečné rozhodnutí o indikaci vitrektomie stanoví vitreoretinální chirurg, zejména s ohledem na reálnost zlepšení zrakových funkcí pacienta. Při tomto rozhodování je třeba zvážit celou řadu faktorů, jako jsou např. zrakové funkce druhého oka; nález těžkých ischemických změn na sítnici druhého oko signalizuje, že můžeme očekávat obdobný nález i na oku, které má být operováno pro zkalený sklivec a zde i přes úspěšně provedenou operaci často nedojde ke zlepšení vidění pacienta.

### **Další farmakologická léčba.**

Kauzální farmakologická léčba klinicky rozvinuté DR není známa. Doposud nebyla potvrzena účinnost žádného léku, který by specificky působil na vznik a progresi DR. V současné době není podávání látek, jako jsou vasodilatancia, antiagregancia, vitamíny, dobesilat calcium a další, z hlediska prevence či léčby DR, opodstatněné.

### **Různé**

*Antiagregační a antikoagulační léčba při DR.* Bylo prokázáno, že podávání kyseliny acetylosalicylové v dávce 650 mg/den nezvyšuje výskyt krvácení do sklivce při DR. DR proto nepředstavuje kontraindikaci pro podávání kyseliny acetylosalicylové v rámci sekundární prevence ischemické choroby srdeční. Předmětem diskuse je rizikovost antikoagulační léčby, event. fibrinolytické léčby při infarktu myokardu, plicní embolizaci a dalších vitálních indikacích. DR by v těchto vitálních případech neměla představovat kontraindikaci pro podávání výše uvedených preparátů. Je samozřejmé, že v nevitálních indikacích, jako je například heparinizace při hemodialýze, při žilních trombózách, postupujeme velmi opatrně za pečlivé kontroly hemokoagulačních parametrů, zejména u vysoce rizikových forem PDR. Pokud nejde o vitální indikaci, nepodáváme antikoagulační léčbu v časném období po čerstvém krvácení do oka.

*Syndrom přechodného normoglykemického zhoršení (normoglycaemic re-entry phenomenon).*

Jde o přechodné zhoršení DR, k němuž může dojít po rychlém zlepšení kompenzace cukrovky u nemocných s diabetem 1. i 2. typu, například po zahájení léčby inzulinem, zavedení intenzifikovaného inzulinového režimu, přechodu na léčbu inzulinovou pumpou či transplantaci pankreatu. Na fundu dochází vlivem nárůstu hladin růstových faktorů k rychlé progresi pokročilých forem diabetické retinopatie i makulopatie, Tento stav je charakterizován těžkou hypoxií, edémem a vznikem měkkých exsudátů. Rizikovým faktorem je vysoká hladina HbA1c a pokročilost retinopatie.

Nejde o fatální komplikaci, ale klinický průběh nemusí být vždy benigní.

### **Doporučený postup při předpokládaném rychlém poklesu glykémie:**

- Středně pokročilá NPDR - oftalmologická kontrola každé 2-3 měsíce
- Pokročilá NPDR a rozvíjející se PDR - panretinální fotokoagulace
- DMP – provést FAG a event. následně laserovou fotokoagulaci
- Pokud je to možné, snažit se dlouhodobě těžce dekompenzovaného nemocného kompenzovat pomaleji (v průběhu několika měsíců)! V žádném případě nesmí být toto riziko příčinou oddalování intenzifikované terapie!

### *Těhotenství.*

Pokud se pacientka s DR rozhodne otěhotnět, je třeba ji upozornit na riziko akcelerace očního nálezu. Kontroly jsou nutné před početím a následně v každém trimestru. Stabilizace DR dostupnými prostředky je nezbytnou nutností. Těhotenství není kontraindikací laserové terapie.

*Porod:* NPDR není kontraindikací spontánního porodu. PDR není indikací k císařskému řezu. Doporučuje se však šetrné vedení porodu.

### **7. Prognóza a prevence.**

Prevence vzniku a progresu DR může být realizována za předpokladu odborné spolupráce diabetologů, internistů a oftalmologů. Cílem léčby diabetologa u nemocných s diabetem ve vztahu k prevenci a stabilizaci DR je dlouhodobá normoglykémie, kompenzace hypertenze a kontrola dyslipidémie. Diabetolog doporučuje nemocného s diabetem k vyšetření oftalmologem minimálně 1x za rok. Oftalmolog pak odpovídá za včasný záchyt DR, eviduje diabetiky s DR, zve je k pravidelným kontrolám a zajišťuje specializovanou oftalmologickou léčbu. Aktivní screening provádí oftalmolog u dětí od 10 let, u DM 1. a 2. typu bezprostředně po stanovení diagnózy DM. Četnost kontrol u diabetiků s DR je častější (po 3 až 6 měsících) a závisí především na stupni DR. Častější kontroly jsou nutné také během těhotenství a při předpokládaném zlepšení kompenzace diabetu (například při zavedení intenzifikované terapie inzulinem inzulinovou pumpou nebo po transplantaci pankreatu). V těchto případech je nutný kontakt diabetologa s oftalmologem.

Komplexní léčebně preventivní postupy, které zahrnují intervenci rizikových faktorů (hyperglykémie, hypertenze), aktivní screening DR a specializovanou oftalmologickou léčbu, redukuje riziko ztráty zraku o více než 90%.

**8. Posudková hlediska u očních komplikací DR.** Pokročilá stadia DR, která snižují významně zrakovou ostrost či omezují rozsah zorného pole jsou indikací k přiznání částečné či plné invalidity s přihlédnutím k specifickým okolnostem u jednotlivých nemocných podle příslušných vyhlášek.

Praktická slepota obou očí je zraková ostrost 1/60 s nejlepší možnou korekcí nebo 1/50 až světlocit nebo omezení zorného pole do 5 stupňů kolem centrální fixace, i když centrální ostrost není postižena. Úplná nevidomost obou očí je ztráta zraku zahrnující stavy od naprosté ztráty světlocitu až po zachování světlocitu s chybnou světelnou projekcí.

## LITERATURA

- Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Gavalierano JD, Ferris FL, Klein R. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21:143-156.
- American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2002; 24 (Suppl): 73-76.
- DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-986.
- Early Treatment Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy: ETDRS report no. 8. *Ophthalmology* 1991; 98:757-765.
- Kalvodová B, Sklenka P, Uchálová-Varcholová D, Aboutable T: Diagnostika a léčba diabetické retinopatie a jejích komplikací. *DMEV* 2002; v tisku
- Murphy, RP: Management of diabetic retinopathy. *Am Fam Med* 4: 529-534,1995.
- Sosna T, Bouček P, Fišer I: Diabetická retinopatie – diagnostika , prevence, léčba. Praha 2001, J. Cendelín; p. 255.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *B M J* 1998; 317: 703-713.

Tabulka 1. Klinická stadia diabetické retinopatie

	Nález na očním pozadí	Minimální frekvence kontrol
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neproliferativní DR</b></li> </ul>		
počínající	mikroaneuryzmata mikrohemorhagie	6-12 měsíců
středně pokročilá	intraretinální hemorhagie venózní abnormality cévní změny v oblasti makuly	6-12 měsíců
pokročilá	tvrdé exsudáty vatovité exsudáty intraretinální mikrovaskulární abnormality (IRMA) ischémie sítnice	3-6 měsíců
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Proliferativní DR</b></li> </ul>		
počínající	neovaskularizaci na sítnici (epiretinální) neovaskularizace na papile (epipapilární)	dle oftalmologa
vysoce riziková	trakční amoce sítnice intravitreální krvácení	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diabetická makulopatie</b></li> </ul>		
	makulární edém klinicky signifikantní makulární edém	dle oftalmologa

Tabulka 2. Cíle léčby DM ve vztahu k prevenci a stabilizaci DR

Glykémie nalačno (mmol/l)	< 6,5
Glykémie po jídle (mmol/l)	< 9,0
HbA1c (%)	< 7,0
Systolický tlak (mmHg)	< 130
Diastolický tlak (mmHg)	< 85
Celkový cholesterol (mmol/l)	< 5,0
LDL cholesterol (mmol/l)	< 3,0
Triacylglyceroly (mmol/l)	< 2,0
HDL cholesterol (mmol/l)	> 1,0

NEKOUŘIT!!!!!!

**Seznam zkratk:**

- DM - diabetes mellitus
- DMP - diabetická makulopatie
- DR - diabetická retinopatie
- FAG - fluorescenční angiografie
- KSME - klinicky signifikantní makulární edém
- NPDR - neproliferativní diabetická retinopatie
- PDR - proliferativní diabetická retinopatie