

PRERETINOPATIE U MLADISTVÝCH S DIABETEM 1. TYPU Z POHLEDU VYŠETŘENÍ CITLIVOSTI NA KONTRAST A KOHERENČNÍ TOMOGRAFIE (PILOTNÍ STUDIE)

Krásný J.¹, Vosáhlo J.²,
Čeledová J.¹, Hora I.¹,
Magera L.¹, Veith M.¹

¹Oční klinika FN Královské Vinohrady,
Praha,

přednosta prof. MUDr. P. Kuchynka, CSc.

²Klinika dětí a dorostu FN Královské

Vinohrady, Praha,

přednosta doc. MUDr. Felix Votava, Ph.D.

Předneseno na 13. kongresu ČVRS
v Průhoncích u Prahy a na Pracovních
dnech dětské diabetologie a endokrinolo-
gie 2013 v Karlových Varech, obojí
listopad 2013

SOUHRN

Cíl: Posoudit vývoj sítnicových změn u mladistvých pacientů s diabetem 1. typu s dobou trvání choroby přes deset let, která se objevila před 5. rokem věku.

Metodika: Byl sledován vývoj nálezu na očním pozadí od počátku metabolické choroby. Funkčnost sítnice byla stanovena pomocí citlivosti na kontrast ve čtyřech prostorových frekvencích: 3 c./st. (perimaculární oblast), 6 c./st. a 12 c./st. (makulární oblast), nakonec 18 c./st. (foveola). Do měřených hodnot koherenční tomografie k posouzení změn sítnice byla zařazena centrální tloušťka sítnice, průměrná tloušťka sítnice ve vymezeném kvadrantu makulární krajiny, vlastní hloubka foveoly a kubická hodnota měřené kostky sítnice.

Materiál: Bylo vyšetřeno 20 pacientů s diabetem 1. typu splňující výše uvedená kritéria a jejich nálezy byl porovnán s obdobnou skupinou zdravých mladistvých ke stanovení vlastních norem.

Výsledky: Na sítnici se v rámci trvání choroby v průměru 13,3 roku projeví změny kresby makulární krajiny, a to zvýšená vinutost koncových kapilár a pigmentace s vymizením foveolárního reflexu, které v 20 % doprovázely ojedinělé tvrdé exsudáty sítnice. Statistický významný rozdíl v poklesu hodnot u mladistvých pacientů ve srovnání s kontrolní skupinou byl zaznamenán pro citlivost na kontrast i v hodnotách 3 c./st. (p 0,047) a 12 c./st. (p 0,0497), ale významně až v hodnotách 6c./st. (p 0,0001) a 18 c./st. (p 0,0001). Při vyšetření koherenční tomografií nebyl prokázán významný rozdíl u centrální tloušťky sítnice, ale hodnoty u pacientů s diabetem 1. typu byly proměnlivé u hloubky foveoly (p 0,0153), a to vždy u čtyř očí byla výrazněji hlubší nebo mělčí. Dále byla vyšší průměrná tloušťka sítnice (p 0,0008) a hlavně kubatura vyšetřované kostky sítnice oproti kontrolní skupině bez metabolické choroby (p 0,0001).

Závěr: Nález u osmi očí z pěti sledovaných nemocných s DM 1 byl uzavřen jako diabetická preretinopatie – předstupeň počínající formy diabetické retinopatie v centrální oblasti sítnice z funkčně strukturálního pohledu současných patologických změn citlivosti na kontrast a koherenční tomografie. Další tři nemocní byli zařazeni mezi nemocné s diabetickou preretinopatií pro ojedinělé tvrdé exsudáty sítnice ve spojení se změnami koherenční tomografie, zatím bez funkčního postižení citlivosti na kontrast. Roční profil glykovaného hemoglobinu byl vyšší u pacientů s diabetickou preretinopatií než u pacientů bez očních projevů, ale bez statistické významnosti (p 0,3014).

Klíčová slova: citlivost na kontrast (CS), spektrální optická koherenční tomografie (SD-OCT), diabetes mellitus 1. typu (DM 1), diabetická preretinopatie (DpR), glykovaný hemoglobin (HbA1c)

SUMMARY

Contrast Sensitivity and Optic Coherence Tomography Examinations in Adolescent Patients with Diabetes Type I Preretinopathy (A Pilot Study)

Aim: To evaluate the development of retinal changes in adolescent patients with diabetes type I (T1DM) with disease's duration more than 10 years, which started before 5 years of age.

Methods: The development of the findings on the posterior pole was followed up. The retinal functions were established by means of contrast sensitivity in four space frequencies: 3 cycles/degree (c/deg) (perimacular area), 6 c/deg and 12 c/deg (macular area), and, finally, 18 c/deg (foveola). The central retinal thickness, average retinal thickness of the specified quadrant of macular area, the foveolar depth of its own, and the volume of the perimacular area (perimacular cube volume) were measured by means of optical coherent tomography (OCT).

Material: Altogether 20 patients with diabetes type I meeting the set criteria were examined, and their findings were compared with control group of healthy adolescent people. The values from the control group were used as our normative database.

Results: On the retina, there were found, during the disease's course lasting in average 13.3 years,

✉ Do redakce doručeno dne 27. 2. 2014

✍ Do tisku přijato dne 18. 7. 2014

MUDr. Jan Krásný
Oční klinika FN Královské Vinohrady
110 64 Praha 10, Šrobarova 50
jan.krasny@fnkv.cz

changes of the macular area, especially tortuosity of macular final capillaries and pigmentation with disappearing of foveolar reflex, which, in 20 %, were followed by sporadic hard exsudates of the retina. Difference of the decreased values in adolescent patients, comparing to the control group, was recorded in contrast sensitivity in space frequencies of 3 c/deg (p 0.047) and 12 c/deg (p 0,0497), but statistically significant was the difference in space frequencies of 6 c/deg (p 0.0001) and 18 c/deg (p 0.0001). Using the OCT, no statistically significant difference was found in the central retinal thickness, but the values of foveolar depth in patients with diabetes type I were variable (p 0.0153); in four eyes it was much deeper, and in other four of them it was much shallower. Furthermore, there was higher the average thickness of the retina (p 0.0008) and the volume of the perimacular area (perimacular cube) (p 0,0001).

Conclusion: The findings in eight eyes out of five patients with T1DM were evaluated as diabetic preretinopathy – pre-stage of beginning stage of diabetic retinopathy in central area of the retina from the functional and structural point of view of current pathological changes of contrast sensitivity and OCT. The findings of other three patients were rated as diabetic preretinopathy according to sporadic hard exsudates of the retina and OCT changes, but, until now, without contrast sensitivity changes. The one-year profile of glycated hemoglobin (HbA1c) was higher in patients with diabetic preretinopathy than without the eye involvement, but it was not statistically significant (p 0,0314).

Key words: Contrast sensitivity (CS), Spectral Domain Optic Coherence Tomography (SD-OCT), diabetes mellitus type I (T1DM), diabetic preretinopathy (DpR), glycated hemoglobin (HbA1c)

ÚVOD

Liverpoolská deklarace EASDec (European Association for the Study of Diabetic Eye Complication) v roce 2005 si dala za cíl do 6 let snížit riziko poklesu zraku v důsledku diabetické retinopatie realizací účinných systematických programů očního screeningu u pacientů s diabetes mellitus [31]. V celé Evropě bylo v období 1989–2003 v 17 zemích, včetně České republiky, registrováno 29 311 nových nemocných s DM 1 do věku 15 let. Prevalence v tomto věku předpokládá vzestup z 94 000 v roce 2005 na 160 000 v roce 2020 [9]. Dvacetiletý registr dětí s DM 1 v ČR v rozmezí dvaceti let (1989–2009) prokázal zastavení akcelerace incidence této metabolické choroby. Po 15% nárůstu v letech 1996–2001 následovala stagnace v počtu nově diagnostikovaných dětských diabetiků, a to v letech 2002–2009. Celkově v průběhu dvacetiletého sledování bylo diagnostikováno nově 5 155 nemocných s DM 1 z 1,76 milionů jedinců dětské populace [3]. V roce 2009 bylo v ČR evidováno celkově 783 321 diabetiků obou typů onemocnění, což představovalo cca 8 % populace [26]. Vyplývá z toho celospolečenský význam nutnosti zavádění screeningových programů prevence a také dostupnosti moderní technologie v léčbě diabetické retinopatie také v našem regionu. Cílem naší pilotní studie bylo posoudit funkčně strukturální změny sítnice a porovnat je s nálezem na očním pozadí, kdy zraková ostrost i po eventuálním dokorigování refrakční vady byla v normě, a to v době, kdy nebyly detekovány počínající změny diabetické retinopatie v centrální oblasti sítnice u skupiny mladistvých pacientů s DM 1.

METODIKA FUNKČNĚ STRUKTURÁLNÍHO VYŠETŘENÍ

Citlivost na kontrast (contrast sensitivity) je funkční vyšetření detekující lépe stav zrakového analyzátoru než vyšetření centrální zrakové ostrosti. Informuje o kvalitě zpracování daného optického stimulu v rozdílných prostorových frekvencích odesílaných ze světločivých buněk sítnice do zrakového centra v mozkové kůře. Bylo využito celkem 4 prostorových frekvencí: 3 cykly na jeden úhlový stupeň (c./st.) hodnotící perimakulární oblast, dále makulární oblast pomocí 6 c./st., 12 c./st. a konečně frekvence 18 c./st., která odpovídá foveole.

Optická koherenční tomografie je analogií B-skenu ultrazvukového vyšetření s tím rozdílem, že místo akustické využívá optickou reflektivitu. Principem je nízko-koherenční interferometrie, která měří vzdálenosti různých struktur uvnitř tkáně s vysokou citlivostí k signálu světla odraženého od struktur oka. SD-OCT (spectral-domain optical coherence tomography) představuje metodiku trojrozměrného hodnocení struktur sítnice a cévnatky. Do měřených parametrů SD-OCT byla zařazena centrální tloušťka sítnice, průměrná tloušťka sítnice ve vymezeném kvadrantu makulární krajiny o hraně 6 mm, jejich rozdíl jako hloubka vlastní foveoly a kubický obsah měřené kostky sítnice ve vymezeném kvadrantu 36 mm².

Vlastní sestava

V rámci ambulantního sledování pacientů I. interní kliniky a Kliniky dětí a dorostu FN Královské Vinohrady jsme zařadili k 1. 1.

2013 celkem 172 nemocných s DM 1 o délce trvání choroby nad 10 let. Z toho bylo na Klinice dětí a dorostu 23 mladistvých ve věku do 18 let, které jsme sledovali od počátku jejich metabolické choroby po stránce endokrinologické i oftalmologické. Z tohoto počtu nemocných byly vyřazeny dvě nemocné pro primární oční chorobu: jednostranný mikroftalmus a oboustranná kongenitální nukleární katarakta, společně s pacientem s monogenní formou diabetu. V rámci komplexního diagnostického postupu jsme nejprve stanovili zrakovou ostrost s případnou optimální korekcí pro vyšetření citlivosti na kontrast pomocí CSV 1000 (Vector Vision). V cykloplegii jsme zhodnotili přední segment oka na šterbinové lampě z pohledu změn v čočkách. Provedli jsme vyšetření očního pozadí stereoskopicky indirektní oftalmoskopií za použití čoček 90 a 66 D a doplnili o posouzení makulární krajiny klasickým přímým oftalmoskopem. K fotodokumentaci centrální oblasti jsme použili digitální kameru FF450 plus IR (Carl Zeiss) s dostatečným rozlišením, např. tvrdých tečkovitých ložisek. Byla stanovena refrakce a provedena spektrální optická koherenční tomografie pomocí Cirrus OCT (Carl Zeiss).

Vlastní vyšetření skupiny 20 pacientů, 17 dívek a 3 chlapců s DM 1, proběhlo v rámci pravidelných kontrol v rozmezí listopadu 2012 až července 2013 vždy na obou očích. Věk při tomto komplexním vyšetření byl od 12,8 let do 18,4 let (medián 16,4 let). DM 1 byl diagnostikován ve věku od 1,4 roku do 4,7 let věku (medián 3,1 let), tedy před dovršením 5. roku života. Doba trvání DM 1 v době očního vyšetření se pohybovala od 10,1 roku do 14,8 let (medián 13,3 let). Přesné časové údaje o jednotlivých pacientech, tzn. detekce vzniku DM 1 a její trvá-

Tab. 1 Vztah CS a SD-OCT k době vzniku a trvání DM 1 [ocní nálezy : T – Tortuozita kapilár, M – Makula: zvýšená pigmentace makul, F – Foveola: ztráta reflexu, HE (Hard Exsudates) – tvrdá tečkovitá ložiska, hodnoty HbA1c (mmol/mol podle IFCC).

| Poř. | CK (c./st.) | | | SD - OCT (µm) | | | | oftalmologické změny | | | řešení refrakce (vizus) | poznámka vznik DM 1 doba trvání | HbA1c -aktuál. -roční | | |
|------|-------------|----|-----|---------------|-------------|------------------|----------------|----------------------|--------------------------|---------|-------------------------|---------------------------------|-----------------------|---------------|----------|
| | 3. | 6. | 12. | 18. | počet terčů | centrál. hlouška | průměr hlouška | hloubka foveoly | obsah (mm ³) | čočky | | | | fundus | refrakce |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 6 | 7 | 7 | 7 | 238 | 298 | 60 | 10,7 | 10,7 | čiré | M | 0,75=0,25 | sine | od 3,8 let, | 66 |
| Ž | 6 | 7 | 7 | 6 | 237 | 297 | 60 | 10,7 | 10,7 | | | 0,25 | | tedy 11,2 let | 60,7 |
| 2 | 6 | 6 | 7 | 6 | 235 | 305 | 70 | 11 | 11 | 1.st. | M, T | 1=-1,25 | s kor. 1,2 | od 1,4 roku, | 64 |
| M | 6 | 6 | 7 | 7 | 224 | 293 | 69 | 10,6 | 10,6 | | | 0,25 | sine | tedy 11,4 let | 64,3 |
| 3 | 7 | 7 | 7 | 7 | 240 | 287 | 47 | 10,1 | 10,1 | 1.st. | M, T | -0,75 | sine | od 2,7 let, | 85 |
| Ž | 7 | 7 | 7 | 7 | 238 | 283 | 45 | 10,2 | 10,2 | | | -0,25 | | tedy 13,9 let | 76,5 |
| 4 | 6 | 6 | 5 | 6 | 234 | 272 | 38 | 9,8 | 9,8 | Y-šev | M, T | -4=0,75 | s kor. bil. 1,2 | od 4,1 let, | 60 |
| Ž | 6 | 5 | 7 | 6 | 236 | 276 | 40 | 10 | 10 | | | -4 | | tedy 12,6 let | 73 |
| 5 | 6 | 7 | 7 | 7 | 242 | 283 | 39 | 10,2 | 10,2 | Y-šev | M, T | -0,75 | s kor. bil. 1,2 | od 3,3 let, | 55 |
| M | 6 | 6 | 7 | 7 | 244 | 279 | 35 | 10 | 10 | | | -0,75 | | tedy 13,8 let | 55,5 |
| 6 | 6 | 7 | 7 | 6 | 277 | 298 | 22 | 10,7 | 10,7 | 1.st. | M, T, | -1/170 | s kor. bil. 1,2 | od 3,2 let, | 67 |
| Ž | 6 | 7 | 7 | 6 | 282 | 306 | 24 | 11 | 11 | | oj. HE bilat | -0,5/175 | | tedy 14 let | 66,4 |
| 7 | 6 | 6 | 7 | 7 | 262 | 298 | 36 | 10,7 | 10,7 | 1.st. | T, F+M | 0,5 | sine | od 2,4 let, | 88 |
| M | 6 | 6 | 7 | 7 | 256 | 296 | 40 | 10,7 | 10,7 | | | 0,5 | | tedy 11,2 let | 82 |
| 8 | 6 | 7 | 6 | 7 | 253 | 295 | 42 | 10,6 | 10,6 | Y-šev | M, T | -0,75 | sine | od 3,5 let, | 83 |
| Ž | 6 | 6 | 7 | 6 | 257 | 294 | 37 | 10,6 | 10,6 | 1.st. | | -0,75 | | tedy 14,8 let | 95,4 |
| 9 | 6 | 7 | 7 | 6 | 247 | 282 | 35 | 10,2 | 10,2 | 1.st. | M, T | -0,75 | sine | od 4 let, | 88 |
| Ž | 6 | 7 | 7 | 7 | 247 | 284 | 37 | 10,2 | 10,2 | | | -0,5 | | tedy 10,7 let | 79,2 |
| 10 | 6 | 7 | 7 | 7 | 249 | 289 | 40 | 10,4 | 10,4 | (1.st.) | M, T, | -0,75 | sine | od 4,1 let, | 82 |
| Ž | 6 | 7 | 6 | 7 | 250 | 288 | 38 | 10,4 | 10,4 | | drusis dx. | -0,25 | | tedy 14,3 let | 74,2 |
| 11 | 6 | 7 | 7 | 7 | 264 | 280 | 24 | 9,7 | 9,7 | čiré | M, T | 0,5=0,5 | sine | od 2,5 let, | 92 |
| Ž | 6 | 7 | 7 | 7 | 263 | 281 | 24 | 9,7 | 9,7 | | | 0,75=0,25 | | tedy 12,1 let | 88,8 |
| 12 | 6 | 6 | 7 | 7 | 255 | 289 | 34 | 10,4 | 10,4 | Y-šev | T, F+M | 0 | sine | od 4,7 let, | 125 |
| Ž | 6 | 7 | 6 | 6 | 258 | 295 | 37 | 10,6 | 10,6 | | | 0,25 | | tedy 10,9 let | 114,7 |
| 13 | 6 | 7 | 7 | 7 | 265 | 309 | 44 | 11,1 | 11,1 | (2.st.) | M, T, | -0,25 | sine | od 2,5 let, | 86 |
| Ž | 6 | 7 | 8 | 7 | 261 | 303 | 42 | 10,9 | 10,9 | | HE bil. | 0,25 | | tedy 13,4 let | 76,3 |
| 14 | 5 | 7 | 6 | 5 | 265 | 297 | 33 | 10,7 | 10,7 | (2.st.) | M, T | 0,5 | s kor. bil. 1,0 | od 3,2 let, | 67 |
| Ž | 6 | 6 | 7 | 6 | 261 | 299 | 38 | 10,8 | 10,8 | | | 0,25=0,5 | | tedy 10,4 let | 66,5 |
| 15 | 6 | 7 | 6 | 6 | 273 | 299 | 26 | 10,8 | 10,8 | 1.st. | M, T | -3,0=-0,5 | s kor. bil. 1,2 | od 1,9 let, | 69 |
| M | 7 | 7 | 7 | 7 | 273 | 295 | 22 | 10,6 | 10,6 | | | -2 | | tedy 13 let | 70,4 |
| 16 | 6 | 7 | 7 | 6 | 233 | 280 | 47 | 10,1 | 10,1 | 1.st. | M, T | 0,5 | sine | od 4,4 let, | 66 |
| Ž | 6 | 7 | 7 | 7 | 239 | 280 | 41 | 10,1 | 10,1 | | | 0,25 | | tedy 10,1 let | 72,8 |
| 17 | 6 | 6 | 7 | 6 | 268 | 305 | 37 | 11 | 11 | 1.st. | M, T, | -1 | s kor. bil. 1,2 | od 1,8 let, | 100 |
| Ž | 6 | 7 | 7 | 7 | 270 | 307 | 37 | 11,1 | 11,1 | | HE bil. | -1 | | tedy 13,5 let | 98,4 |
| 18 | 7 | 7 | 7 | 7 | 226 | 269 | 43 | 9,7 | 9,7 | 1.st. | M, T | -0,5=-0,5 | s kor. bil. 1,2 | od 2,9 let, | 86 |
| M | 6 | 7 | 7 | 7 | 228 | 267 | 39 | 9,6 | 9,6 | | | -1 | | tedy 14,2 let | 75 |
| 19 | 6 | 7 | 7 | 7 | 230 | 263 | 33 | 9,5 | 9,5 | 1.st. | M, (T) | -0,5 | sine | od 2,8 let, | 78 |
| Ž | 6 | 7 | 7 | 7 | 229 | 263 | 34 | 9,5 | 9,5 | | | -0,5 | | tedy 13,7 let | 73,8 |
| 20 | 6 | 6 | 7 | 7 | 233 | 295 | 32 | 10,6 | 10,6 | 1.st. | M, T, | 0,25 | sine | od 3 let, | 66 |
| Ž | 6 | 6 | 7 | 6 | 233 | 295 | 32 | 10,6 | 10,6 | | HE bil. | 0 | | tedy 13,7 let | 68,8 |

Tab. 2 Norma hodnot CS a SDOCT.

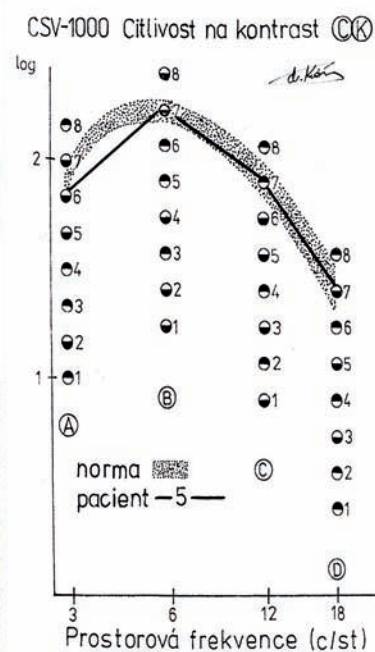
| Poč. | věk | CK (c./st.) počet terčů | | | SD - OCT (μm) | | | | | | refrakce | Ofthalmol. změny (korekce) | poznámka |
|------|------|-------------------------|----|-----|---------------|--------------------|------------------|-----------------|-----------------------------|-------------|---------------|----------------------------|----------|
| | | 3. | 6. | 12. | 18. | centrál. floušička | průměr floušička | hloubka foveoly | kubatura (mm ³) | | | | |
| | | | | | | | | | | 7 | | | |
| 1 | 17,8 | 6 | 7 | 8 | 7 | 260 | 271 | 11 | 9,8 | 0,5 | sine | cefalea | |
| ž | | 7 | 7 | 7 | 8 | 262 | 272 | 10 | 9,8 | 0,5=0,75 | | | |
| 2 | 16,7 | 7 | 8 | 7 | 8 | 226 | 269 | 43 | 9,7 | -0,25 | sine | ortostat. mdloba | |
| ž | | 6 | 7 | 7 | 7 | 226 | 269 | 43 | 9,7 | -0,25 | | | |
| 3 | 17 | 7 | 7 | 8 | 7 | 249 | 284 | 35 | 10,1 | 0,75/90 | spojivky bpn. | v.s. oční alergie | |
| ž | | 6 | 7 | 7 | 8 | 251 | 289 | 38 | 10,3 | 0,5=0,25 | | | |
| 4 | 16,5 | 6 | 7 | 7 | 7 | 238 | 283 | 45 | 10,1 | -0,25=-0,5 | sine | cefalea "školní" | |
| ž | | 6 | 7 | 7 | 7 | 236 | 291 | 57 | 10,4 | -0,25=-0,75 | | | |
| 5 | 16,7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 276 | 298 | 22 | 10,6 | 0,25 | sine | cefalea | |
| ž | | 6 | 7 | 7 | 7 | 273 | 291 | 18 | 10,4 | -0,5 | | | |
| 6 | 15,2 | 6 | 7 | 6 | 7 | 249 | 266 | 27 | 9,5 | 1,25=0,5 | sine | ortostat. mdloba | |
| M | | 6 | 7 | 7 | 7 | 249 | 263 | 24 | 9,4 | 1,0=0,25 | .. | | |
| 7 | 12,2 | 6 | 7 | 7 | 6 | 257 | 268 | 11 | 9,6 | -3,5 | sine | cefalea myopie | |
| ž | | 6 | 7 | 6 | 7 | 263 | 274 | 11 | 9,7 | -3,5 | (rp. brýlí) | | |
| 8 | 17,8 | 6 | 7 | 7 | 7 | 240 | 283 | 43 | 10,1 | -1,0=-0,75 | sine | cefalea myopie | |
| ž | | 6 | 7 | 7 | 8 | 244 | 280 | 36 | 10 | -1,0=-1,00 | (rp. brýlí) | | |
| 9 | 15,5 | 6 | 7 | 6 | 8 | 263 | 300 | 37 | 10,7 | 0,25/80 | sine | cefalea "školní" | |
| M | | 7 | 7 | 8 | 8 | 252 | 298 | 46 | 10,6 | 0,50/115 | | | |
| 10 | 13,4 | 6 | 7 | 7 | 7 | 267 | 277 | 10 | 9,9 | -2 | sine | v.s. oční alergie | |
| ž | | 6 | 7 | 7 | 7 | 264 | 275 | 11 | 9,9 | -1,75=-0,5 | (rp. brýlí) | | |
| 11 | 18 | 6 | 7 | 7 | 7 | 237 | 267 | 30 | 9,5 | 0,5 | sine | ortostat. mdloba | |
| ž | | 6 | 7 | 7 | 7 | 240 | 274 | 34 | 9,8 | 0,25=0,5 | | | |
| 12 | 17,8 | 6 | 7 | 7 | 6 | 273 | 262 | 9 | 9,3 | -2,5 | sine | kolapsový stav | |
| ž | | 6 | 7 | 7 | 6 | 273 | 264 | 11 | 9,4 | -0,25 | | | |
| 13 | 16,7 | 6 | 7 | 7 | 6 | 253 | 279 | 26 | 9,9 | -2,5=-0,25 | sine | kolapsový stav | |
| ž | | 6 | 7 | 7 | 7 | 258 | 284 | 26 | 10,1 | -2,0=-0,25 | (rp. brýlí) | | |
| 14 | 15,4 | 6 | 7 | 7 | 8 | 234 | 267 | 33 | 9,5 | -1,75=-0,25 | sine | ortostat. mdloba | |
| ž | | 6 | 7 | 6 | 7 | 229 | 264 | 35 | 9,4 | -0,75=-0,75 | (rp. brýlí) | | |
| 15 | 14,5 | 7 | 7 | 7 | 7 | 215 | 261 | 49 | 9,3 | -2,25 | sine | ortostat. mdloba | |
| ž | | 7 | 7 | 7 | 7 | 212 | 263 | 51 | 9,4 | -2,0=-0,25 | (rp. brýlí) | | |
| 16 | 17,8 | 7 | 8 | 8 | 8 | 255 | 293 | 38 | 10,4 | 0,25=-0,25 | sine | cefalea | |
| ž | | 7 | 8 | 7 | 8 | 255 | 290 | 35 | 10,4 | emetropie | | | |
| 17 | 18,1 | 6 | 7 | 8 | 7 | 232 | 279 | 47 | 10 | -1,25 | sine | cefalea myopie | |
| ž | | 7 | 7 | 7 | 7 | 237 | 279 | 42 | 10 | -0,75=-0,5 | (rp. brýlí) | | |
| 18 | 16,7 | 7 | 7 | 8 | 8 | 267 | 300 | 33 | 10,7 | 0,25=0,5 | sine | cefalea | |
| ž | | 6 | 8 | 8 | 8 | 266 | 300 | 34 | 10,7 | 0,75=0,25 | | | |
| 19 | 15,6 | 7 | 7 | 7 | 7 | 261 | 292 | 31 | 10,4 | -0,25=-0,75 | sine | kolapsový stav | |
| ž | | 6 | 7 | 7 | 7 | 265 | 292 | 27 | 10,4 | -0,5=-0,25 | | | |
| 20 | 13,2 | 7 | 7 | 7 | 7 | 238 | 293 | 55 | 10,5 | 1,25 | sine | cefalea | |
| M | | 7 | 7 | 7 | 7 | 237 | 288 | 51 | 10,3 | 1,75=0,5 | | | |

ní, uvádí tabulka 1. Z metabolických parametrů jsme sledovali aktuální hodnotu HbA1c v době komplexního očního vyšetření a jeho profil v průběhu posledního roku léčby DM 1 před očním vyšetřením (tab. 1).

Kontrolní skupinu tvořili mladiství stejného pohlavního zastoupení a obdobného věkového složení ve věku 13,2 až 18,1 let (medián 16,8 let), které jsme ambulantně vyšetřili pro neofthalmologickou diagnózu a jejichž celkový stav neprokazoval postižení po stránce metabolické, endokrinní a neurologické (tab. 2). Jednalo se o stavy neurologicky neobjasněné cefaleje v 50 % a kolapsů či mdlob ve 40 %. Vedlejším nálezem astenopických obtíží (považované vzhledem k slzení za alergii) a u některých bolestí hlavy byla dosud nekorigovaná myopie ve 20 %. Vyšetřili jsme zrakovou ostrost, přední segment oka a CS. V cykloplegii bylo obdobně doplněno SD-OCT, stanovení refrakce, vyšetření fundu s fotodokumentací. Podmínkou zařazení do kontrolní skupiny byla zraková ostrost 1,2 naturálně či eventuálně 1,0 s korekcí a fyziologický nitrooční nálezn na předním i zadním segmentu oka.

VÝSLEDKY

Od počátku do pěti let sledování očního pozadí jsme pozorovali zvýšenou dilataci a tortuozitu koncových kapilár ojediněle. V rozmezí 6. až 10. roku (v průměrném třínaletém sledování) téměř u poloviny



Obr. 1 Pacient č. 5. Foto fundu vpravo, CS: snížení 3c./st., SD-OCT: hloubka foveoly a kubatura kostky sítnice v normě.

nemocných dosahovaly kapilární změny prakticky absolutních hodnot v 95 %. K další oftalmoskopické symptomatologii patřila změna kresby vlastní foveolární a makulární oblasti po pěti letech trvání DM 1 v podobě zvýšené nepravidelné pigmentace. V době současného komplexního vyšetření jsme ji detekovali u všech nemocných. Následnou změnu kresby makuly v podobě nepravidelností foveolárního reflexu až jeho vymizení s relativním ztluštěním sítnice bez zjevného makulárního edému jsme odhalili u 10 %

nemocných. Dalším nálezem byla ve 20 % tvrdá tečkovitá ložiska exsudátů, blíže je vše uvedeno v tabulce 1. Ani u jediného pacienta jsme nezaznamenali výskyt oftalmoskopicky zřejmých hemoragií či mikroaneurymů. V tabulce 1 jsou dále uvedeny nálezy v čočkách (přítomnost zvýrazněného zadního „Y“ švu, zadní subkapsulární disociace hodnocena jako 1. st. změn, v případě současně přítomné přední i zadní disociace jako 2. st. změn) a vztah refrakce k vízu pacientů. Zásadním poznatkem byly

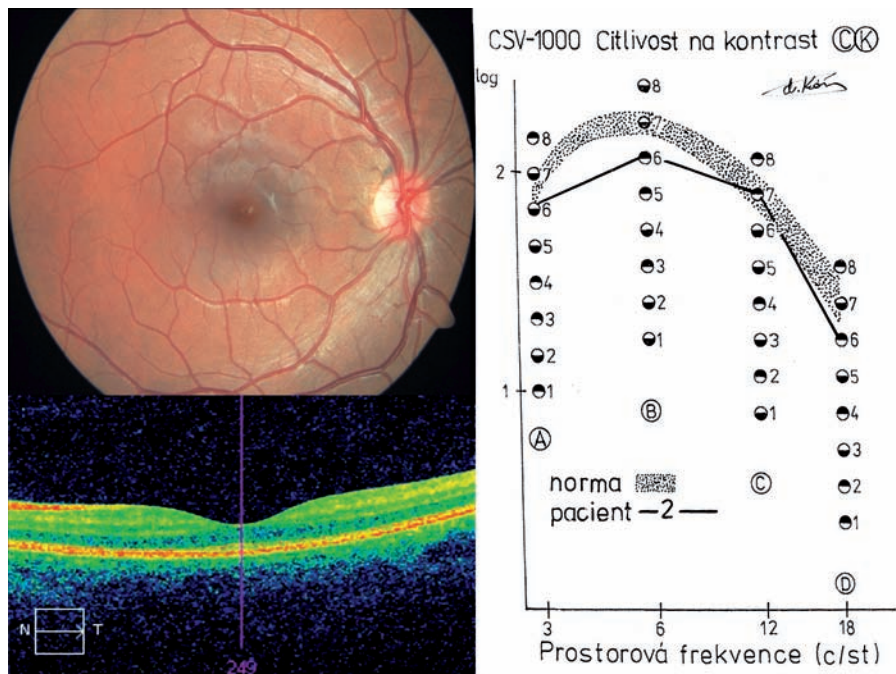
Tab. 3 Statistické hodnoty CS, SD-OCT a také HbA1c (mmol/mol podle IFCC).

| | pacienti s DM 1 | | kontrolní skupina | | T-test | Výsledek |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------------|---------------------|----------|---------------|
| | průměrná hodnota | směrodatná odchylka | průměrná hodnota | směrodatná odchylka | | |
| CK (počet terčů) | | | | | | |
| 3 c./st. | 6,1 | 0,3 | 6,4 | 0,4 | p 0,047 | (liší) |
| 6 c./st. | 6,7 | 0,5 | 7,1 | 0,3 | p 0,0001 | liší |
| 12 c./st. | 6,9 | 0,5 | 7,1 | 0,5 | p 0,0497 | (liší) |
| 18 c./st. | 6,6 | 0,5 | 7,2 | 0,6 | P 0,0001 | liší |
| SD-OCT (μm) | | | | | | |
| centrální tloušťka | 249,4 | 15,7 | 249,5 | 16,2 | p 0,9614 | neliší |
| průměrná tloušťka | 289,4 | 12,1 | 279,8 | 12,2 | p 0,0008 | liší |
| hloubka foveoly | 38,8 | 10,8 | 31,9 | 13,7 | p 0,0153 | liší |
| kubatura sítnice (mm ³) | 10,4 | 0,5 | 9,9 | 0,4 | p 0,0001 | liší |
| HbA1c | pacienti s DpR | | pacienti bez DpR | | | |
| | průměrná hodnota | směrodatná odchylka | průměrná hodnota | směrodatná odchylka | | |
| | aktuální hodnota | 82,25 | 20,1 | 76,3 | | |
| celoroční hodnota | 81,35 | 17,7 | 73,5 | 8,4 | p 0,3014 | neliší |

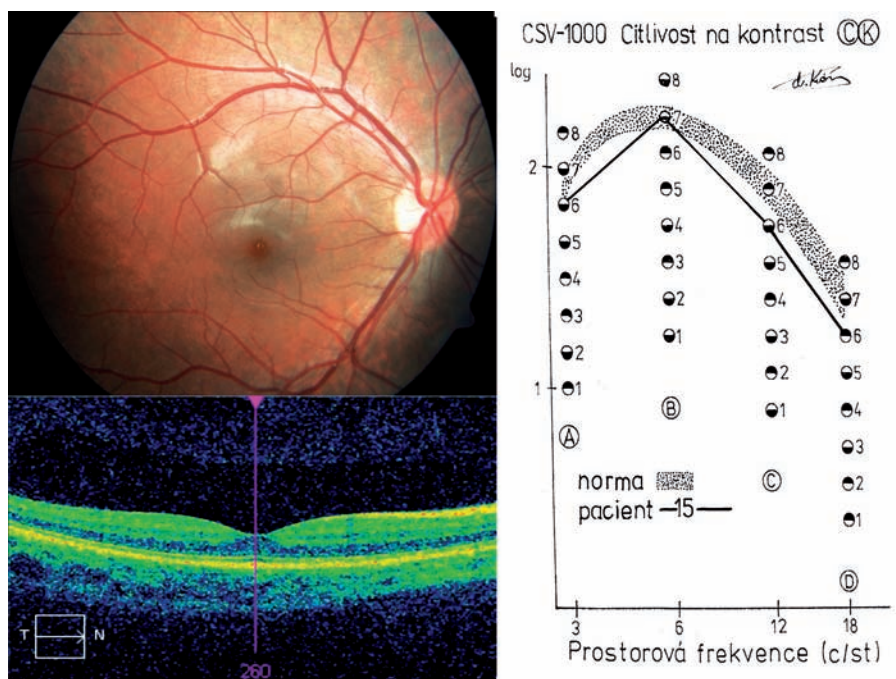
záznamy výsledků jednotlivých pacientů v oblasti vyšetření CS a SD-OCT (tab. 1). V tabulce 2 jsou uvedeny výsledky měření CS a SD-OCT u kontrolní skupiny. Nakonec tabulka 3 uvádí souhrnné průměrné hodnoty jednotlivých měření CS a SD-OCT obou skupin se standardními odchylkami a vzájemný vztah výsledků obou skupin s hladinou významnosti, která byla počítána pomocí dvouvýběrového T-testu. Při vyšetření CS jsme zjistili hraničně signifikantní rozdíl mezi kontrolní skupinou a skupinou pacientů s DM 1 pro 3 c./st. (p 0,047) a 12c./st. (p 0,0497). U dalších dvou měřených veličin se hodnoty lišily poklesem detekované citlivosti na zásadní hladině významnosti (p 0,0001), a to u 6 c./st. a také u 18c./st.

U vyšetření SD-OCT jsme mezi sledovanými skupinami nezjistili signifikantní rozdíl u centrální tloušťky sítnice (p 0,9614), ostatní hodnoty se lišily s různou statistickou významností, nejméně u hloubky foveoly (p 0,0153), u průměrné tloušťky sítnice byl již podstatněji (p 0,0008). Výrazný statistický rozdíl jsme prokázali u kubatury centrální části sítnice o ploše 36 mm² (p 0,0001).

Na základě těchto výsledků jsme stanovili patologické hodnoty pro obě vyšetření. Pro CS to byl pokles schopnosti detekovat o jeden terč méně, než byla průměrná hodnota u kontrolní skupiny, a to alespoň ve třech frekvencích na jednom oku se současným poklesem dvou frekvencí i na druhém oku (v podstatě se vždy jednalo o frekvenci 3 c./st.). Tento nálezn jsme zaznamenali u 6 pacientů. Pro SD-OCT platilo za patologickou hodnotu vždy zvýšení obsahu vyšetřované kostky nad průměrnou hodnotu kontrolní skupiny s přičtením směrodatné odchylky. Tento nálezn byl detekován na 21 očích. Současně jej doprovázely zvýšené hodnoty průměrné tloušťky sítnice u 20 očí. Tyto hodnoty měly projev v relativním prohloubení foveoly (obr. 2) u 4 očí (pacienti č. 1, 2), či naopak v jejím změlčení (obr. 3) a také u 4 očí (pacienti č. 6, 15). Společně výše uváděné patologické změny CS a SD-OCT jsme zaznamenali u 8 očí (20 %) pěti pacientů jako funkčně strukturální změny podmiňující diagnózu preretinopatie (DpR) DM 1 na rozdíl od fyziologických nálezů (obr. 1) při vyšetření CS a SD-OCT u 12 očí (30 %). U poloviny vyšetřovaných očí jsme prokázali určité nespecifické změny, ale také závažnější nálezy, především výskyt tvrdých tečkovitých ložisek (pacientky 6, 13, 17, 20). U prvních tří nemocných z této podskupiny byly nalezeny rovněž patologické změny na SD-OCT, zatímco CS byla v době vyšetření ještě v normě. Tento nálezn bylo možno rovněž přiřadit do skupiny DpR ještě bez funkčních změn. Poslední uváděnou pacientku (č. 20) jsme již zařadili mezi preretinopatie na základě patologických hodnot CS.



Obr. 2 Pacient č. 2. Foto fundu vpravo, CS: snížení 3, 6, 18 c./st., SD-OCT: prohloubení foveoly a kubatura kostky sítnice zvýšená.



Obr. 3 Pacient č. 15. Foto fundu vpravo, CS: snížení 3, 12, 18 c./st., SD-OCT: změlčení foveoly a kubatura kostky sítnice zvýšená.

Hodnota HbA1c se v době aktuálního vyšetření u námi sledovaných pacientů s DM 1 pohybovala v rozmezí 55 až 125 mmol/mol (7,2 % až 13,6 % podle DCCT) a průměrná roční profilová křivka vykazovala hodnoty mezi 55,5 a 114,7 mmol/mol (7,2 % až 12,6 % podle DCCT). Hodnoty jednotlivých pacientů uvádí tabulka 1. Provedli jsme srovnání hodnot HbA1c u pacien-

tů se známkami funkčně strukturální DpR a doprovodným nálezem tvrdých tečkovitých ložisek, tedy u osmi jmenovaných s dvanácti sledovanými bez příznaků DpR. Obě hodnoty (aktuální vyšetření a celoroční profil) byly u pacientů s DpR vyšší oproti skupině nemocných bez těchto příznaků. Průměrné hodnoty a směrodatné odchylky byly nicméně bez statistického signifikantního rozdílu (tab. 3).

DISKUSE

Při detekci počátečních změn se vychází z patofyziologie diabetických změn. První prokazatelnou známkou diabetické retinopatie je zhroucení hematookulární bariéry, hodnotitelné např. fluorofotometrií. Teorie hovoří o oxidačním stresu doprovázejícím hyperglykémii, vzniklá pseudohypoxie může porušit buněčnou membránu endotelu cév, nebo o poškození pericytů paradoxním glukózovým hladověním, což vede k jejich apoptóze [30].

Naše sestava pacientů byla určena pokud možno nejnižším věkem vzniku metabolické choroby, maximálně do věku, kdy se ještě upevňuje prostorové vidění a vývoj zraku je stále plastický. Doba trvání byla určena nad deset let, kdy byly již pravidelně detekovány počáteční změny kresby sítnice v centrální oblasti [18, 20]. Mezi první funkční abnormality patří defektní funkce amakrinních a bipolárních buněk fotoreceptorů, která předchází vzniku diabetické retinopatie [31]. Vzniká podklad pro patologickou odpověď při elektrofyziologických vyšetřeních a snížení CS. U diabetiků bez diabetické retinopatie byl zaznamenán pokles amplitudy zrakových evokovaných potenciálů spolu se snížením CS [23] či jejich abnormality před vznikem retinopatie při normální zrakové ostrosti [24]. Pro screening změn se využívá CS čtvrt století [10, 29]. Při DM 1 bez projevů diabetické retinopatie byl zaznamenán pokles CS jen v určitých prostorových frekvencích [10, 14, 18, 20, 29, 33, 35, 36], zatímco při diabetické retinopatii byly změny CS výrazně abnormalní. Byla nalezena signifikantní závislost poklesu CS na zvýšení HbA_{1c} [18, 20, 29, 36], tento fakt jiní autoři nepotvrdili [10, 35]. Za základ hodnocení CS jsme vzali poznatek poklesu schopnosti detekce jednotlivých terčů z předchozí studie IGA [22]. Hodnota poklesu citlivosti o nejméně dva terče svědčila pro DpR, zatímco pokles od čtyř terčů byl typičtější pro DR [20, 22]. Již dříve jsme prokázali, že začínají změny v transparenční čočce v přední a zadní subkapsulární vrstvě detekovatelné pomocí Scheimpflugovy kamery (Pentacam) nemají na CS zásadní vliv [21].

OCT se běžně využívá přes deset let k posouzení tloušťky makulární krajiny u cystoidního makulárního edému pro hodnocení častosti změn [17] i pro korelaci léčby [13]. Posouzení vlastní tloušťky foveoly prokázalo významný rozdíl mezi zdravou populací a pacienty s proliferativní i neproliferativní formou retinopatie pomocí přístroje Zeiss-Humphrey [28]. Další výzkum v posledních letech neprokázal rozdíly v centrální tloušťce

v oblasti foveoly mezi zdravou populací a pacienty s diabetem bez známek diabetické retinopatie [7, 11, 14], ale rozdíl mezi kontrolní skupinou bez DM 1 a neproliferativní formou retinopatie byl opětovně potvrzen [17, 24].

Ve vlastním pozorování jsme nenalezli signifikantní rozdíl v centrální tloušťce sítnice mezi kontrolní skupinou a skupinou pacientů s DM 1. Do hodnocení jsme zařadili další parametr a to vlastní hloubku foveoly, která vychází z rozdílu mezi centrální tloušťkou a průměrnou tloušťkou sítnice ve sledované kostce, což pomohlo upřesnit jejich vzájemný vztah. Tato hodnota se objevila při hodnocení foveolární oblasti u achromatopsie, kde prohloubení foveoly vzniklo na podkladě degenerace fotoreceptorů s progresivním charakterem [34], což by se mohlo projevit i v rámci dalších neurodegenerací. Moderní SD-OCT přístroje pracující na principu trojrozměrných obrazců umožnily lepší detekci stavby vlastní sítnice a jejich jednotlivých vrstev, což vedlo k úvaze, že v časných stádiích diabetu se jedná o neurodegenerativní změny [1, 6, 37, 38]. Bylo zaznamenáno ztenčení vnitřních sítnicových vrstev [37, 38], ale i ztlusnění plexiformní a nukleární vrstvy, zároveň byly popsány specifické změny ve vrstvě gangliových buněk [38]. V naší studii jsme neprováděli hodnocení jednotlivých vrstev sítnice, protože jsme neměli k dispozici speciální software. Mezi současnými moderními přístroji jsou v hodnocení tloušťky vrstev sítnice rozdílné výsledky, které při nesprávné korelaci mohou vést k chybné interpretaci [2]. Pro každou studii je nutno používat stejný přístroj, stanovit vlastní normy v poměru ke zdravé populaci a vyšetření by nemělo provádět více pracovníků.

K dalším diagnostickým postupům v hodnocení rozvoje retinopatie a dalších změn patří fluorescenční angiografie, která napomáhá k indikaci případného laserového ošetření [30]. V naší skupině mladistvých pacientů jsme ji již neprováděli, neboť klinický obraz cévních preretinopatických změn nebyl důvodem komplexního vyšetření. Jasnou oftalmoskopicky prokázanou dilataci a tortuozitu koncových kapilár jsme již zdokumentovali včetně tohoto kontrastního vyšetření [19] při minulém výzkumu pomocí digitální kamery. Dřívější postup vyšetření pomocí mechanicky ovládané kamery s 15 st. zorným polem, s použitím hrubozrnných rentgenologických filmů RS2, byl schopen prokázat i jemnou přiměřenou náplň kapilár např. hlavy zrakového nervu [12], což je pro metodiku digitální techniky obtížné.

Rozbor metabolického sledování pomocí HbA_{1c} prokázal, především při jeho jednoletém profilu, vyšší hodnoty u DpR než

u jednotlivců s DM 1 ještě bez těchto funkčně strukturálních změn. V celém našem souboru měla vliv na vyšší hodnoty HbA_{1c} od průměru dekompenzace DM 1 u dvou nemocných v průběhu posledního roku sledování. Na druhou stranu obě pacientky měly výrazný oftalmoskopický nálezní oproti fyziologickému rozhraní, což bylo projevem i jejich celoročního profilu patologických hodnot HbA_{1c}.

Kompenzaci diabetu hodnocenou hladinou HbA_{1c} lze považovat za optimální při její hodnotě do 58 mmol/mol (7,5 % dle DCCT), suboptimální do 75 mmol/mol (9 % dle DCCT) a vyšší hodnoty jsou z hlediska potenciálního rozvoje komplikací každého diabetu vysoce rizikové [27]. Tento vztah je v souladu s tvrzením, že dlouhodobé patologické hodnoty HbA_{1c} mají vliv na rozvoj nejen diabetické retinopatie, ale i diabetického makulárního edému [15, 16]. Dospívání představuje z hlediska kompenzace DM 1 významný rizikový faktor. Roli v tom sehrávají faktory jak biologické (narůstání inzulinové rezistence), tak psychosociální (zhoršená compliance s léčbou) [4, 25]. Zásadní důležitost v prevenci rozvoje DR má proto kompenzace metabolické choroby [32], což dokládají i poslední studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [5] a EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications) [8].

ZÁVĚR

Pomocí komplexního diagnostického postupu, který kombinoval funkční vyšetření sítnice pomocí CS a hodnocení strukturálních změn sítnice využívající SD-OCT, jsme definovali u pěti sledovaných mladistvých s diabetem 1. typu preretinopatii v centrální oblasti. Další tři pacienti byli do skupiny DpR přiřazení na základě patologických hodnot SD-OCT s přítomností ojedinelých tvrdých tečkovitých ložisek. Tato pilotní studie měla být vstupním sdělením výzkumného projektu IGA NT/14490, který nebyl přijat. V budoucnu, pro potvrzení naší teorie preretinopatických změn u DM 1, bude nutno rozšířit soubor o další nemocné v jiných věkových skupinách, doplnit retrospektivně dobu vyhodnocení HbA_{1c} a zařadit další parametry metabolického sledování. Strukturální změny definovat podrobněji o projevy v jednotlivých vrstvách sítnice i z hlediska možného rozvoje diabetického makulárního edému.

Poděkování ing. V. Mezerové z Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT za provedení statistických výpočtů.

1. **Asefzadeh, B., Fisch, B.M. et al.:** Macular Thickness and Systemic Markers for Diabetes in Individuals with No or Mild Diabetic Retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol*, 36, 2008: 455–463.
2. **Chalam, K.V., Bressler, S.B. et al.:** Retinal Thickness in People with Diabetes and Minimal or No Diabetic Retinopathy: Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci*, 53, 2012: 8154–8161.
3. **Cinek, O., Kulich, M. et al.:** The Incidence of Type 1 Diabetes in Young Czech Children Stopped Rising. *Pediatric Diabetes*, 13, 2012: 559–563.
4. **Danne, t., Mortensen, H.B. et al.:** Persistent Differences Among Centers over 3 Years in Study of 3.805 Children and Adolescents with Type 1 Diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care*, 24, 2001: 1342–47.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCCT): The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long Term Complications in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N.Engl. J. Med.*, 329, 1993: 977–986.
6. **DeBuc, C.D., Somfai, G.M.:** Early Detection of Retinal Thickness Changes in Diabetes Using Optical Coherence Tomography. *Med. Sci. Monit.*, 16, 2010: 15–21.
7. **Demir, M., Oba, E. et al.:** Central Macular Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus without Clinical Retinopathy. *BMC Ophthalmol.*, 13, 2013, April, doi:10.1186
8. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC): Design, Implementation, and Preliminary Results of a Long-term Follow-up of the Diabetes Control and Complications Trials Cohort. *Diabetes Care*, 22, 1999: 99–111.
9. EURODIAB Study Group (ed. Patterson C.C. et al.): Incidence Trend for Childhood Type 1 Diabetes in Europe during 1989 – 2003 and Predicted New Cases 2005 – 20: Multicentre Prospective Registration Study. *Lancet*, 373, 2009: 2027–33.
10. **Georgakopoulos, C.D., Eliopoulou, M.I. et al.:** Decreased Contrast Sensitivity in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, 48, 2011: 92–97.
11. **Hee, M.R., Puliafito, C.A. et al.:** Topography of Diabetic Macular Edema with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*, 105, 1998: 360–370.
12. **Karel, I., Peleška, M.:** Fluorescenční angiografie u pseudoedému zrakového nervu. *Čs Oftal*, 32, 1976: 275–281.
13. **Kalvodová, B., Záhlava, J.:** Výsledky vitrektomie u cystoidního makulárního edému v obrazu OCT. *Čes a Slov Oftal*, 58, 2002: 224–232.
14. **Katz, G., Levkovitch-Verbin, H. et al.:** Mesopic Foveolar Contrast Sensitivity Is Impaired in Diabetic Patients without Retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 248, 2010: 1699–1703.
15. **Klein, R., Lee, K.E. et al.:** The 25-Year Incidence of Visual Impairment in Type 1 Diabetes Mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, 116, 2010: 63–70.
16. **Klein, R., Knudtson, M.D. et al.:** The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXIII the Twenty-five-year Incidence of Macular Edema in Person with Type 1 Diabetes. *Ophthalmology*, 116, 2010: 497–503.
17. **Koleva-Georgieva, D.N., Sivkova, N.P.:** Optical Coherence Tomography for the Detection of Early Macular Edema in Diabetic Patients with Retinopathy. *Folia Med*, 52, 2010: 40–48.
18. **Krásný, J., Brunnerová, R. et al.:** Test citlivosti na kontrast v časné detekci očních změn u dětí, dospívajících a mladých dospělých s diabetes mellitus I. typu. *Čes a Slov Oftal*, 62, 2006: 381–392.
19. **Krásný, J., Cihelková, I. et al.:** Citlivost na kontrast a fluorescenční angiografie při hodnocení očních změn v rámci posouzení kompenzace diabetes mellitus I. typu u mladých dospělých pacientů. *Čes a Slov Oftal*, 63, 2007: 17–27.
20. **Krasny, J., Andel, M. et al.:** The Contrast Sensitivity Test in Early Detection of Ocular Changes in the Relation to the Type 1 Diabetes Mellitus Compensation in Children, Teenagers, and Young Adults. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov*, 1, 2007: 232–236.
21. **Krásný, J., Vyplašilová, E., et al.:** Změna transparence čoček u dětí, mladistvých a mladých dospělých s diabetes mellitus I. typu. *Čes a Slov Oftal*, 62, 2006: 304–314.
22. **Krásný, J.:** Závěrečná zpráva IGA NR/7952 : „Časná detekce klasifikace očních změn u dětí, dospívajících a mladých dospělých s diabetes mellitus I. typu“.
23. **Lopes de Faria, J.M., Katsumi, O. et al.:** Neurovisual Abnormalities Preceding the Retinopathy in Patients with Long Term Type 1 Diabetes Mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 239, 2001: 643–648.
24. **Martinelli, V., Lacerenza, M. et al.:** The Objective Assessment of Visual Contrast Sensitivity by Pattern Reversal Visual Evoked Potential in Diabetes. *J Diabet Complications*, 2, 1988: 44–46.
25. **Mortensen, H.B., Hougaard, P.:** Comparison of Metabolic Control in a Cross-section Study of 2.873 Children and Adolescents with IDDM from 18 Countries. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care*, 20, 1997: 714–720.
26. **Pelikánová, T.:** Novinky v diabetologii. Sborník abstrakt XII. Symposia: Diabetes mellitus – oční komplikace, UP Olomouc, 2011: 5.
27. **Rewers, M., Pihoker, C. et al.:** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium Assessment and Monitoring of Glycemic Control in Children and Adolescents with Diabetes. *Pediatr Diabet*, 10, 2009, (Suppl. No. 12): 71–81.
28. **Sánchez-Tocino, H., Alvarez-Vidal, A. et al.:** Retinal Thickness Study with Optical Coherence Tomography in Patient with Diabetes. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*, 43, 2002: 1588–1594.
29. **Sokol, S., Moskowitz, A. et al.:** Contrast Sensitivity in Diabetics with and without Background Retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 103, 1985: 51–54.
30. **Sosna, T., Bouček, P., Fišer, I.:** Diabetická retinopatie. J. Cendelin, 2001, Praha, 255 s.
31. **Sosna, T., Švancarová, R.:** Zpráva z EASDec 2011. Sborník abstrakt XII. Symposia: Diabetes mellitus – oční komplikace, UP Olomouc, 2011: 19–26.
32. **Sosna, T., Veith, M.:** Zpráva z EASDec 2013. Sborník abstrakt XIV. Symposia: Diabetes mellitus – oční komplikace, UP Olomouc, 2013: 20–26.
33. **Sun, T.S., Zhang, M.N.:** Characters of Contrast Sensitivity in Diabetic Patients without Diabetic Retinopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 48, 2012: 41–46.
34. **Thomas, M.G., Kumar, A. et al.:** High Resolution in Vivo Imaging in Achromatopsia. *Ophthalmology*, 118, 2011: 882–887.
35. **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.
36. **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.
37. **van Dijk, H.W., Kok, P.H. et al.:** Selective Loss of Inner Retinal Layer Thickness in Type 1 Diabetic Patients with Minimal Diabetic Retinopathy. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*, 50, 2009: 3404–3409.
38. **Vujosevic, S., Midena, E.:** Retinal Layers Changes in Human Pre-clinical and Early Clinical Diabetic Retinopathy Support Early Neuronal and Müller Cell Alterations. *J. Diabetes Res*, 2013, Juny, doi: 10.1155.