proLékaře.cz | 17.7.2025

DOPORUČENÉ POSTUPY PRO DIAGNOSTIKU A LÉČBU DIABETICKÉ RETINOPATIE

Do redakce doručeno dne 30. 11. 2016
Do tisku přijato dne 2. 12. 2016

Doc. MUDr. Bohdana Kalvodová, CSc.
kalvodova.bohdana@vfn.cz
Doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc.
tomas.sosna@ftn.cz
Prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.
tepe@medicon.cz

Česká oftalmologická společnost ČLS JEP (ČOS)
Česká diabetologická společnost ČLS JEP (ČDS)
Česká vitreoretinální společnost (ČVRS)

Za ČOS a ČVRS: Kalvodová B.[1], Sosna T.[2,3], Ernest J.[4], Řehák J.[5], Kolář P.[6], Pitrová Š.[7]
Za ČDS: Pelikánová T.[3], Kvapil M.[8], Škrha J.[9]

[1]Oční klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2, přednosta doc. MUDr. Jarmila Heissigerová, PhD, MBA
[2]Oční oddělení Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4 – Krč, primář MUDr. Karel Sedláček
[3]Centrum diabetologie IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, přednosta prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.
[4]Oční klinika 1. LF UK a ÚVN, U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6, přednosta doc. MUDr. Jiří Pašta, CSc., FEBO
[5]Oční klinika LF UP a FN, I.P. Pavlova 6, Olomouc, přednosta prof. MUDr. Jiří Řehák, CSc., FEBO
[6]Oční klinika LF MU a FN, Jihlavská 340/20, 625 00 Brno – Bohunice, přednosta prof. MUDr. Eva Vlková, CSc.
[7] Oční klinika JL s.r.o., V Hůrkách 1296/10, 158 00 Praha 5 – Nové Butovice, vedoucí lékař doc. MUDr. Ján Lešták, CSc., MSc, MBA, LLA, DBA, FEBO, FAOG
[8] Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA
[9]III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Revize ke dni 4. 11. 2016

ÚVOD

Diabetes mellitus **(DM)** s jeho komplikacemi je v posledních letech narůstajícím celospolečenským problémem jak ve vyspělých, tak i rozvojových zemích světa. Rostoucí výskyt zejména pozdních komplikací DM podmiňuje zvýšenou morbiditu i mortalitu diabetické populace a určuje také hlavní cíle léčebně – preventivní péče. Základem je snížit výskyt chronických komplikací prevencí, časnou diagnostikou a účinnou léčbou. Tyto komplikace výrazně zvyšují nároky na poskytovanou léčbu a její nákladnost. Správnou, včasnou a intenzivní léčbou DM již od jeho zjištění lze rizika komplikací zřetelně snížit. Sledování nemocných a jejich léčba by měly být v souladu s doporučenými postupy. V současné době je v České republice (ČR) registrováno cca 8–9 % diabetiků z celkové populace. Podle posledních údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) z roku 2013 se jednalo o více než 861 000 pacientů (8,3 %), bohužel další část pacientů s DM zůstává stále ještě nediagnostikována (více než 2 % obyvatel). Výskyt DM s věkem narůstá, takže v populaci nad 65 let lze očekávat více než 20 % diabetiků. Počet diabetiků se neustále zvyšuje, za posledních 20 let se jejich počet zdvojnásobil a současný roční přírůstek registrovaných diabetiků je asi kolem 25 000–30 000. Rostoucí prevalence zejména DM 2. typu vede celosvětově k označení výskytu diabetu za epidemii. Podle Světové zdravotnické organizace je v současnosti na světě diabetem postiženo asi 360 milionů obyvatel a očekává se, že v roce 2030 to bude více než 550 milionů. Metabolický syndrom, jehož součástí bývá často DM 2. typu, může zahrnovat až 25–30 % dospělé populace. Prediabetes má asi 5 % populace v ČR a mnozí pacienti o něm vůbec nevědí. S nárůstem počtu diabetiků v populaci stoupá výrazně i výskyt DR a toto onemocnění zůstává, i přes pokračující primární a/nebo sekundární prevenci, závažným sociálně-zdravotním problémem s významnými sociálně-ekonomickými důsledky, postihujícími přibližně 50 % diabetiků (1–3).

1. CHARAKTERISTIKA DIABETICKÉ RETINOPATIE

Diabetická retinopatie **(DR)** je typickou mikrovaskulární komplikací DM. Vzniká na podkladě specifických morfologických změn, které jsou důsledkem metabolické poruchy u nemocných s DM 1. a 2. typu. DR může provázet i ostatní specifické typy DM. Ve vyspělých zemích je DR a její komplikace nejčastější příčinou nově vzniklé slepoty u osob ve věku 20–74 let. Riziko oslepnutí u diabetika je 10–20krát vyšší než u nediabetika. Rizikovými faktory výskytu a rozvoje DR jsou, kromě délky trvání a typu DM, chronická hyperglykémie (zvýšená hladina glykovaného hemoglobinu), hypertenze, přítomnost nefropatie, nízký sociálně-ekonomický stav a starší věk. Většina dat o těchto rizikových faktorech byla získána z velkých epidemiologických studií (WESDR a UKPDS). Dalšími rizikovými faktory pro progresi diabetického makulárního edému **(ME)** jsou dyslipidémie, mikroalbuminurie a proteinurie. Také těhotenství, zvláště neplánované, může způsobit progresi ME a proliferativní DR, a to s možnou regresí po porodu u některých pacientek a/nebo s přetrváváním ME. Komplexní preventivní a léčebné postupy redukují riziko ztráty zraku o více než 90 %. Tyto postupy zahrnují intervenci ovlivnitelných rizikových faktorů, aktivní skríning DR a specializovanou oftalmologickou léčbu (4, 5).

proLékaře.cz | 17.7.2025

2. EPIDEMIOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA DR

DR je mezi sledovanými komplikacemi DM zaznamenána v ČR nejčastěji. V roce 2013 trpělo touto komplikací 102 783 osob (11,9 %), z toho 27,3 % mělo proliferativní formu. Z celkového počtu pacientů s DR bylo 2,4 % postiženo slepotou. Poměr této pokročilé formy očního postižení u diabetiků mírně stoupá. Výskyt diabetické makulopatie **(DMP)**, nejčastější příčiny poklesu zrakové ostrosti, není v ČR statistiky sledován. Podstatné rozdíly v incidenci a prevalenci diabetického ME, zaznamenané v různých epidemiologických studiích, závisí na typu DM, způsobu léčby (inzulin, PAD nebo pouze dieta), trvání DM a věku nemocných. ME se u diabetiků vyvíjí v různých stadiích DR, vyskytuje se však častěji u pokročilých forem DR.

Prevalenční studie DM 2. typu ukazují, že ME trpí 2–8,2 % diabetiků po pětiletém trvání DM, zatímco po dvacetiletém trvání DM tuto komplikaci má 28 % nemocných. U DM 1. typu je výskyt ME po pěti letech od stanovení diagnózy DM 0 %, zatímco po dvacetiletém trvání DM má ME již 29 % diabetiků. Pacienti léčení inzulinem mají vyšší prevalenci ME. Po patnáctiletém trvání inzulinem léčeným DM 1. typu má ME 18 % pacientů a 20 % diabetiků DM 2. typu, zatímco u obou typů DM bez léčby inzulinem má ME pouze 12 % pacientů. Prevalence ME je přímo závislá na hladině glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) a přítomnosti nefropatie.

3. PATOFYZIOLOGICKÝ PRINCIP A MORFOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA

V patogenezi a progresi DR se uplatňují faktory genetické a metabolické, z nichž nejdůležitější roli má chronická hyperglykémie s navazujícími metabolickými cestami (oxidační stres, subklinický zánět, glykace proteinů, polyolová cesta metabolismu glukózy a další). Vznik DR a její zhoršení nepříznivě ovlivňuje také hypertenze. Údaje o vlivu sérových lipidů a mechanismu jejich případného působení na rozvoj DR nejsou přesvědčivé.

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 preferenčně lokalizují ve střední periférii sítnice, u DM 2. typu pak v oblasti zadního pólu oka. Chronická sítnicová hypoxie je stimulem k uvolňování mediátorů zánětu, růstových faktorů, ke zvýšené permeabilitě a k novotvorbě cév v sítnici a podél zadní plochy sklivce. Významnou složkou, ovlivňující DR, jsou změny pigmentového epitelu sítnice a neurodegenerativní změny nervových a gliálních buněk sítnice.

4. KLASIFIKACE A KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA

Na základě dynamiky sítnicových změn rozlišujeme následující klinická stadia a formy diabetického postižení oka: **neproliferativní DR (NPDR)**, **proliferativní DR (PDR)** a diabetický **ME.**

Neproliferativní DR (NPDR). Základními klinickými znaky NPDR jsou mikroaneuryzmata, 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] (6).

Proliferativní DR (PDR). Pro diagnostiku je nezbytná přítomnost novotvořených cév kdekoliv na sítnici a/nebo na disku zrakového nervu bez účasti či s účastí doprovodné fibrózní tkáně. Pokročilá PDR se kromě progresivního nálezu sítnicových a epiretinálních neovaskularizací s přítomností fibrózní tkáně projevuje také komplikacemi, jakými jsou preretinální, retrovitreální a intravitreální krvácení, trakční a/nebo rhegmatogenní odchlípení sítnice a neovaskularizacemi 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 kdekoliv na sítnici postihující nejméně 1/4 plochy papily, doprovázenou krvácením do sklivce.

Diabetický ME (7) vzniká následkem zhroucení hematookulární bariéry, je charakterizován abnormálním ztluštěním sítnice na podkladě akumulace tekutiny v její anatomicky predisponované centrální části. Tekutina se hromadí v sítnici buď uvnitř buněk, nebo extracelulárně v zevní plexiformní a vnitřní jádrové vrstvě. Obvykle dochází i k ukládání proteinů a lipidů ve formě tvrdých exsudátů. ME je definován jako ztluštění sítnice nebo přítomnost tvrdých exsudátů v dosahu 1 papilárního průměru (1500 µm) od centra makuly. ETDRS stanovila termín **klinicky signifikantní makulární edém (KSME)** k určení úrovně závažnosti ME. Podle této klíčové studie je ME pokládán za klinicky signifikantní, pokud splňuje následující parametry: ztluštění sítnice do vzdálenosti 500 µm od centra makuly a/nebo tvrdé exsudáty do vzdálenosti 500 µm od centra makuly, jestliže dosahují do oblasti ztluštění sítnice, a/nebo ztluštění sítnice větší než plocha 1 papilárního diametru, pokud část prosáknutí je uvnitř 1 papilárního diametru od centra makuly. Tento edém, definovaný specifickými morfologickými abnormalitami, je důležitým ukazatelem progrese onemocnění s bezprostředním ohrožením fovey a zrakové funkce. Uvedený nález vyžaduje bezprostředně provést fokální laserovou koagulaci sítnice. ME může vzniknout nebo přetrvávat také v důsledku vitreomakulární (VM) trakce.

Klasifikace ME (8):

a) **Fokální** – je charakterizován především diskrétním prosakováním z mikroaneurysmat a kapilár. Oblasti fokálního prosakování jsou často ohraničeny neúplným či úplným prstencem tvrdých exsudátů.
b) **Difuzní** – je způsoben extenzivním poškozením kapilár, přítomností mikroaneurysmat a patologicky změněných arteriol a více rozšířeným ztluštěním makuly a v důsled-

proLékaře.cz | 17.7.2025

ku generalizované propustnosti dilatovaného kapilárního řečiště.

c) **Cystoidní** – doprovází pravidelně difuzní edém a je charakterizován prosakováním do preformovaných prostor hlubších vrstev sítnice, především nervových. Přítomnost či chybění cystoidních prostor přímo neovlivňuje prognózu a léčbu ME.

d) **Ischemická makulopatie** – je charakterizována úbytkem až zánikem perifoveolární kapilární sítě s významným až dvojnásobným rozšířením foveolární avaskulární zóny. Abnormality FAZ zahrnují její nepravidelné okraje a rozšíření interkapilárních prostor. U ischemické makulopatie většinou chybí tvrdé exsudáty, můžeme zjistit hemoragie a edém. Ischemická makulopatie významně poškozuje zrakovou ostrost.

e) **Smíšený** – v klinické praxi jsou pozorovány široké škály smíšených forem.

DM je významným rizikovým faktorem rozvoje **pooperačního ME**. Vyvíjí se u diabetiků po kataraktové chirurgii až v 81 % a v 25 % ME přetrvává po dobu 12 měsíců. ME vyvolaný operací katarakty nezávisí na stupni rozvoje DR.

5. DIAGNOSTIKA

Diagnostické metody záchytu DR jsou biomikroskopické vyšetření na štěrbinové lampě, prostá fotografie, fotografie s barveným filtrem, 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 provádíme po farmakologické dilataci zornice pomocí 2,5 % fenylefrinu (sympatomimetikum) a 1 % tropikamidu (parasympatolytikum). Dále viz kapitola 7.

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

Stereoskopické fotografie či **digitální stereofotografie** 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 40^0 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 skríningu. Není potřebná k diagnóze KSME nebo PDR. Může být indikována před laserovou koagulací DMP a KSME, ke zjištění rozsahu makulární kapilární neperfuze, jemných neovaskularizací či ke zhodnocení nevysvětlitelného poklesu zrakové ostrosti.

Optická koherenční tomografie (OCT) je již specializované vyšetření makuly na principu nízkokoherenční interferometrie s vysokým rozlišením. Jde o nejmodernější metodu, která umožňuje zobrazení sítnicových struktur s vysokou rozlišovací schopností až 3 µm formou řezu. K dispozici je klasický lineární B-scan, ale i tzv. C-scan, který zobrazuje řez sítnice ve frontální rovině. Vyšetření je neinvazivní a lze je provést vysokou rychlostí bez nutnosti rozšíření zornice. Metoda je účinná nejen při kvalitativním, ale i při kvantitativním popisu a vyhodnocení ME. Pomocí OCT je možné sledovat změny makuly v čase a účinnost léčby ME.

6. LÉČEBNÉ POSTUPY

Léčba a prevence DR se opírá o režimovou a farmakologickou léčbu ovlivnitelných rizikových faktorů, zejména léčbu

Tab. 1 Cíle léčby diabetu

Ukazatel	Požadovaná hodnota
HbA1c (mmol/mol)*	< 45 (< 60)
Glykémie v žilní plazmě nalačno/před jídlem (mmol/l)	£ 6,0 (< 7,0)
Hodnoty glykémie v plné kapilární krvi (selfmonitoring)	
nalačno/před jídlem (mmol/l)	4,0–6,0 (< 8,0)
postprandiální (mmol/l)	5,0–7,5 (< 9,0)
Krevní tlak (mmHg)	< 130/80
Lipidy v krevním séru	
celkový cholesterol (mmol/l)	< 4,5
LDL cholesterol (mmol/l)	< 2,5 (< 2,0)
HDL cholesterol (mmol/l): muži /ženy	> 1 / > 1,2
triacylglyceroly (mmol/l)	< 1,7
Body mass index **	19–25
Obvod pasu: ženy (cm) / muži (cm)	< 80 /< 94
Celková dávka inzulinu/24 hodin/kg hmotnosti (IU)	< 0,6

* HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin – podle IFCC s normálními hodnotami do 39 mmol/mol
** u nemocných s nadváhou a obezitou je cílem redukce hmotnosti o 5–10 % a následně ji udržet
() V závorce jsou uvedeny doporučené hodnoty pro diabetiky s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Tyto cílové hodnoty stanovujeme individuálně.

proLékaře.cz | 17.7.2025

hyperglykémie a hypertenze, a specializovanou oftalmologickou léčbu. Podmínkou je aktivní oftalmologický skríning. Specifická farmakologická léčba v současné době neexistuje (2, 3, 9).

Léčba rizikových faktorů

Dobrá spolupráce pacienta, uspokojivá kompenzace diabetu a ostatních rizikových faktorů jsou podmínkou úspěšnosti léčby**.** Cílové hodnoty doporučené z hlediska prevence vzniku a progrese všech mikro- i makrovaskulárních komplikací, včetně DR, u obou typů diabetu uvádí tabulka 1. Uvedené cíle jsou v normálním rozmezí sledovaného parametru a u řady nemocných jich nejsme schopni dosáhnout. U každého nemocného stanovujeme individuální cíle léčby (10–12).

Léčba hyperglykémie

Je jasně doloženo, že těsná kompenzace diabetu je účinná v prevenci rozvoje a progrese DR. Uplatňuje se tzv. metabolická paměť. Nejvyšší nároky na těsnost kompenzace (HbA1c pod 45 mmol/mol) máme nezávisle na typu diabetu v období těsně po záchytu onemocnění a u osob s nízkým kardiovaskulárním rizikem (nemocní s krátce trvajícím diabetem, bez kardiovaskulárních příhod v anamnéze a aktuálními hodnotami HbA1c cca do 70 mmol/mol). U osob s přidruženými závažnými chorobami, u nichž hypoglykémie zvyšují riziko kardiovaskulárních komplikací, jsme méně přísní (HbA1c pod 60 mmol/mol). Zásadním požadavkem je bezpečnost léčby (nepřítomnost hypoglykémií). Pokles glykémií by neměl být prudký, zejména u dlouhodobě těžce dekompenzovaných nemocných (viz. riziko časného normoglykemického zhoršení). Optimální kompenzace by mělo být dosaženo pozvolna v průběhu několika měsíců.

Každý pokles HbA1c, byť nedosáhneme cílové hodnoty, je z hlediska stabilizace DR přínosný. K revizi léčby hyperglykémie obvykle přistupujeme, pokud HbA1c překročí 5,3 %.

Při snaze o snížení hyperglykémie nezáleží na volbě hypoglykemizujícího prostředku, důležitá je dosažená hodnota kompenzace cukrovky (UKPDS, DCCT)(13, 14).

Léčba hypertenze

Normalizace a stabilizace krevního tlaku je v léčbě DR také jednoznačně účinná. Otázkou zůstává, zda jednotlivé skupiny antihypertenziv mohou mít i specifický vliv na průběh DR. Při léčbě hypertenze jsou u diabetiků lékem volby ACE inhibitory a sartany. Důkazy pro jejich výhodnost se však opírají o jejich kardioprotektivní a nefroprotektivní účinky, z hlediska progrese retinopatie není volba farmaka podle stávajícího stavu evidence rozhodující (15, 16).

Léčba dyslipidémie

Epidemiologické studie dokládají významné vztahy mezi výskytem tvrdých ložisek na sítnici a hladinami LDL cholesterolu v séru, vztahy LDL k závažnosti DR a asociace mezi DR a tloušťkou media-intima měřenou na arteria carotis. Obdobně hladiny triglyceridů v séru jsou asociovány se závažností retinopatie a v prospektivních studiích vyšly jako nezávislý rizikový faktor DR. Subanalýza velké mortalitní studií FIELD (17) prokázala vysoce významné snížení počtu ošetření laserovou fotokoaguací ve skupině DM 2. typu léčených fenofibrátem (o 30 %; $p < 0,005$) ve srovnání s placebem. Celkově byla progrese DR zpomalena v 79 % případů. Podobně pozitivní výsledky má přidání fibrátu do kombinace se statinem ve srovnání s monoterapií statinem (ACCORD)(18). Skupina pacientů užívající tuto kombinaci měla o 40 % nižší relativní riziko progrese DR než placebová skupina, a to ve shodě s poklesem hladiny triglyceridů.

Specializovaná oftalmologická léčba

V léčbě DR jsou v současné době dostupné tři základní možnosti (19):

a) Fokální nebo mřížková fotokoagulace makuly.
b) Panretinální fotokoagulace.
c) Pars plana vitrektomie.

Laserová koagulace sítnice – významně snižuje riziko ztráty zrakové ostrosti. Časově vhodně zvolená léčba indikovaných stadií DR a ME 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 ME je obtížné a předložené metodické pokyny jsou proto obecnými doporučeními, které vycházejí ze studie DRS (Diabetic Retinopathy Study) a ETDRS. Laserová koagulace může být fokální, kvadrantová nebo panretinální. O její volbě rozhoduje nejen závažnost DR, ale také přítomnost dalších rizikových faktorů. V současné době používáme sotva viditelné či neviditelné (podprahové) stopy mikropulzních laserů o vlnové délce 577 nm nebo 810 nm.

Počínající NPDR – toto stadium nevyžaduje laserovou léčbu.

Středně pokročilá NPDR – v tomto stadiu obvykle neprovádíme laserovou koagulaci sítnice.

Středně pokročilá NPDR a přítomnost KSME – u dlouhodobě subkompenzovaných a dekompenzovaných diabetiků doporučujeme FAG. Při přítomnosti fokálního nebo difuzního prosakování v makule nebo oblastí neperfuze je vhodné zahájit fokální laserovou koagulaci makuly ke stabilizaci zrakové ostrosti.

Pokročilá NPDR – obvykle vyžaduje kvadrantovou/panretinální koagulaci sítnice.

Pokročilá NPDR provázená KSME u diabetika 1. typu – provádí se fotokoagulace střední periferie sítnice či kvadrantová fotokoagulace sítnice a pokud KSME neustoupí, pak následuje fokální, mřížková či modifikovaná mřížková makulární fotokoagulace.

Pokročilá NPDR provázená KSME u diabetika 2. typu a MODY – laserová léčba může být zvažována a doporučujeme zahájit laserovu fotokoagulaci makuly jako první. Přínos časné panretinální fotokoagulace je u diabetiků 2. typu větší než u nemocných s 1. typem DM.

ME – 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 15 % pacientů (viz kombinovaná léčba).

KSME – ošetříme laserovou fotokoagulací vždy. Volba způsobu laserové terapie pak záleží na klinických projevech

proLékaře.cz | 17.7.2025

edému. Tento stav vyžaduje fokální/mřížkovou laserovou koagulaci samotnou a/nebo v kombinaci s dalšími variantami léčby, jakými jsou anti-VEGF přípravky či steroidy aplikované intravitreálně.

PDR – je vždy indikací k laserové terapii. Způsob terapie se odvíjí od typu a rozsahu proliferací.

Neovaskularizace na sítnici (NVS) – u diabetiků 2. typu léčených inzulinem reagují celkem dobře na fokální či kvadrantovou koagulaci. U diabetiků 1. typu je vhodnější panretinální fotokoagulace.

Neovaskularizace na papile (NVP) zrakového nervu jsou téměř vždy indikací k panretinální fotokoagulaci.

Perzistující novotvořené cévy mohu být velkým problémem. Cílená koagulace je spojena s poměrně vysokým rizikem hemoftalmu. Regresi těchto neovaskularizací je možné ovlivnit nitrooční aplikací anti-VEGF preparátu.

Syndrom časného normoglykemického zhoršení; – u nemocných s předpokládaným rychlým poklesem glykovaného hemoglobinu z hladin nad 11 % doporučujeme u pokročilé formy NPDR a PDR panretinální fotokoagulaci.

Závažným vedlejším účinkem panretinální fotokoagulace je vznik či zhoršení ME. Panretinální fotokoagulaci proto obvykle provádíme ve 4 nebo 5 samostatných sezeních, mezi nimiž je interval několik dnů.

Farmakologická a kombinovaná léčba diabetického ME

Podstatný pokrok v léčbě diabetického ME nastal během posledního desetiletí zavedením farmakologické terapie sítnicových komplikací pomocí inhibitorů VEGF a/nebo steroidů, aplikovaných transkonjunktiválně a transsklerálně do sklivce (20, 21). Zmíněný způsob lokálního podání léků do zadního segmentu oka je nejúčinnějším přístupem v terapii chorob zadního segmentu oka. Tato léčba, na rozdíl od konvenční laserové koagulace, není spojena s přímým poškozením neurosenzorické sítnice.

Způsob dodání léků k zadnímu segmentu oka je ovlivněn přítomností hematookulární bariéry (HOB). HOB může být poškozena např. chirurgickým zákrokem, diabetem, fotokoagulací či kryoretinopexí. Při porušené HOB mohou léky do oka vstupovat snadněji a rychleji se z oka také vylučují. Intravitreální injekce mají dlouhodobé klinické využití. Tato metoda poskytuje maximální koncentraci léků ve sklivci při minimální systémové absorpci. Je široce užívána v léčbě diabetického ME, kdy jsou intravitreálně aplikovány protilátky proti růstovým faktorům a/nebo steroidy. Vzhledem k tomu, že hladiny VEGF v oku korelují se závažností ME, předpokládá se, že anti-VEGF léčba povede k podstatnému zmírnění ME. Mezi blokátory VEGF používané v léčbě diabetického ME patří ranibizumab, bevacizumab a aflibercept.

Prvním registrovaným inhibitorem angiogenních růstových faktorů (VEGF, IGF-1) k redukci cévního prosakování v léčbě diabetického ME je **ranibizumab**.

Na základě rozboru klinických dat prospektivních randomizovaných studií (BOLT, RESOLVE, DRCR Net, READ-2, RESTOR) a dat nerandomizovaných studií bylo zjištěno, že v dlouhodobém pohledu nelze vyloučit zhoršení makulární ischemie, a to zejména u očí s významnou ischemií před léčbou a po opakovaných nitroočních aplikacích. Je doporučeno, aby se u prolongované anti-VEGF léčby postupovalo individuálně a aby se v léčebném režimu hodnotila jak výška ME, tak i fluoroangiografický rozsah makulární ischemie u očí se smíšenou formou ME.

Současné randomizované studie potvrdily, že opakované intravitreální injekce ranibizumabu mohou významně zlepšit zrakovou ostrost (ZO) u pacientů s diabetickým ME, což může zásadně změnit strategii léčby diabetického ME. Účinnost a opakovaná frekvence léčby jsou nepochybné, spornou otázkou však zůstává, zda nitrooční injekce ranibizumabu nemohou zvyšovat riziko systémových vedlejších účinků léčby. Do přehledové observační nerandomizované studie bylo zahrnuto 6 randomizovaných studií (READ-2, DRCR, RESTOR, RESOLVE, RISE & RIDE a REV EAL), a to s celkovým počtem 2 459 pacientů. Závěry těchto studií potvrdily příznivou systémovou bezpečnost léčby diabetického ME ranibizumabem. Ranibizumab je indikován k léčbě poškození zraku způsobeného diabetickým ME u nemocných s DM obou typů (21). Je nezbytné provádět pečlivý výběr nemocných s ohledem na zmíněná systémová cévní onemocnění a je vhodné používat léčebný princip pro re nata. Předpokladem léčby je dobrá compliance pacienta a odpovídající diabetologické zázemí.

Účinností a bezpečností intravitreálně aplikovaného **afliberceptu** u diabetického ME s postižením centra se zabývaly dvě identické studie III. fáze (VISTA-ME a VIVID-ME)(22, 23). Tyto studie zahrnovaly 406, resp. 466 pacientů s DM 1. typu nebo 2. typu s klinicky signifikantním diabetickým ME s postižením centra. Studie prokázaly v 52. týdnu sledování významnou převahu příznivých funkčních a anatomických výsledků ve srovnání s laserovou koagulací. Úhrnná incidence očních a závažných celkových vedlejších účinků, včetně arteriálních tromboembolických příhod a úmrtí z cévních příčin, byla stejná u všech skupin. Intravitreálně aplikovaný aflibercept byl velmi dobře tolerovaný. Použití **bevacizumabu** je v léčbě diabetického ME v ČR zatím v režimu off-label.

Subanalýzy klinických hodnocení afliberceptu dokládají, že účinnost intravitreální aplikace anti-VEGF v léčbě ME není ovlivněna vstupními hodnotami HbA1c nebo krevního tlaku (24).

Biodegradabilní implantáty s obsahem dexamethazonu

Dexamethazon se z polymerového nosiče uvolňuje více než měsíc a má potenciální léčebný účinek kolem 4–6 měsíců. První rozsáhlá studie s intravitreálním podáním biodegradabilního implantátu (POSURDEX) obsahujícím dexamethazon byla provedena u pacientů s přetrvávajícím ME u DR, žilní okluze, uveitid a Irvinova-Gassova syndromu. Nežádoucím účinkem bylo podle očekávání zvýšení nitroočního tlaku. Ve sledovaných skupinách pacientů nebyl zaznamenán významný rozdíl v počtu katarakt. Nedávno byly publikovány výsledky randomizované, kontrolované, multicentrické, dvojitě maskované dvanáctiměsíční studie (PLACID). Počet pacientů s funkčním ziskem byl signifikantně vyšší v kombinované skupině (laserová koagulace plus implantát) po 1. a 9. měsíci sledování. Také pokles oblasti difuzního prosakování, ověřený angiograficky, byl významně větší ve skupině pacientů s dexamethazonovým implantátem plus laserová léčba.

proLékaře.cz | 17.7.2025

V nedávné době byly ukončeny dvě identické randomizované, placebem kontrolované rozsáhlé studie MEAD (Macular Edema Assessment of implantable Dexamethazon in diabetes), jejichž primárním cílem bylo ve 3. roce léčby diabetického ME zlepšení ZO od výchozího stavu o 15 a více písmen na ETDRS optotypech. Zlepšení ZO ve větvích s implantátem dexamethazonu bylo statisticky významné ve srovnání s kontrolní skupinou. Dexamethazon byl intravitreálně implantován každých 6 měsíců po dobu 36 měsíců. Systémové nežádoucí účinky ani cerebrovaskulární příhody se v souvislosti s touto léčbou nevyskytly (25, 26).

Pars plana vitrektomie (PPV)

Jde o mikrochirurgický zákrok ve sklivci a na sítnici s možností endolaserové panretinální fotokoagulace. Principem operace je odstranění zkaleného a patologicky změněného sklivce a přerušení vitreoretinálních adhezí, preparace a odstranění epiretinálních a subretinálních membrán a opětovné přiložení sítnice v případě jejího odchlípení, a provedení laserové koagulace sítnice. Zavedení OCT jako rutinní vyšetřovací metody u ME bylo významným pokrokem v diagnostice a diferenciální diagnostice a v hodnocení léčby těchto onemocnění. Zobrazení pomocí OCT také umožňuje efektivně vyhodnotit vitreomakulární rozhraní a trakční síly vedoucí ke strukturálním změnám v sítnici. PPV se separací zadní hyaloidní membrány příznivě ovlivňuje diabetický ME, který neodpovídal na laserovou terapii, a ZO se po operaci zlepšuje.

Základní indikace pars plana vitrektomie u DR a jejích komplikací lze rozdělit do několika skupin:

- neresorbující se sklivcové krvácení,
- trakční odchlípení sítnice ohrožující makulu,
- kombinované trakční a rhegmatogenní odchlípení sítnice,
- pokročilá progresivní fibrovaskulární proliferace,
- floridní PDR nereagující na laserovou fotokoagulaci,
- neovaskularizace duhovky spojená se sklivcovým krvácením,
- husté neresorbující se premakulární krvácení,
- makulární edém nereagující na laserovou koagulaci difuzní a/nebo cystoidní bez vitreomakulární (VM) trakce a/nebo s VM trakcí.

Výkon je prováděn na specializovaných pracovištích a vitreoretinálních centrech. 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 oka 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. V indikovaných případech PDR se s výhodou užívá předoperační příprava nitrooční aplikací anti-VEGF preparátu, jež snižuje riziko peroperačního a pooperačního krvácení a zvyšuje šanci na lepší pooperační výsledek.

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 vazodilatancia, antiagregancia, vitaminy, dobesilat calcium a další, z hlediska prevence či léčby DR opodstatněné.

Antiagregační a antikoagulační léčba při DR

Bylo prokázáno, že podávání kyseliny acetylsalicylové ve standardní dávce (75–150 mg/den) nezvyšuje riziko krvácení do sklivce při DR, která není kontraindikaci pro podávání kyseliny acetylsalicylové v rámci sekundární prevence ischemické choroby srdeční (27). 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 časného (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 HbA_{1c} a závažnost DR. 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.

ME – 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 riziko syndromu časného normoglykemického zhoršení příčinou oddalování intenzifikované terapie!

Těhotenství a porod

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

proLékaře.cz | 17.7.2025

Perorální antidiabetika – glitazony

Vedlejším nežádoucím účinkem glitazonů, jako je rosiglitazon a pioglitazon, je retence tekutin v tkáních. Byly pozorovány exacerbace makulárních edémů zhruba v 5–15 % případů. Po vysazení léků a ošetření difuzního edému laserem se stav upravil. K exacerbaci ale došlo ihned po opětovném nasazení remedia (28).

Operace katarakty

Stále existuje jistá pochybnost, zda operace katarakty zhoršuje průběh DR a ME. Bylo prokázáno, že špatná kontrola hladiny cukru v krvi, mužské pohlaví a delší trvání operace způsobují progresi retinopatie. Delší operace je spojena s výraznějším pooperačním zánětem, který může vést k narušení hematoretinální bariéry, což vede k progresi retinopatie a edému. Naopak stabilizace DR laserem snižuje riziko akcelerace DR (29).

7. PREVENCE, SKRÍNING

Prevence vzniku a progrese DR může být realizována za předpokladu odborné spolupráce diabetologů, internistů, praktických lékařů a oftalmologů. Cílem léčby diabetologa u nemocných s DM ve vztahu k prevenci a stabilizaci DR je **včasná** (riziko metabolické paměti), dlouhodobá, uspokojivá kompenzace DM, kontrola hypertenze a dalších rizikových faktorů. Diabetolog doporučuje nemocného s DM k vyšetření oftalmologem v době stanovení diagnózy obou typů DM (známky DR a DMP již mohou být přítomny) a dále minimálně jedenkrát za rok. Oftalmolog pak odpovídá za včasný záchyt DR, eviduje diabetiky s DR, zve je k pravidelným kontrolám a zajišťuje specializovanou oftalmologickou léčbu.

Skríning retinopatie provádí oftalmolog u dětí a adolescentů jedenkrát za rok od 10 let věku bez ohledu na trvání diabetu (30). Četnost kontrol u diabetiků **s klinickými projevy DR a DME** je častější (po 3 až 6 měsících) především v závislosti na stupni **DR a vývoji DME** s uplatněním individuálního přístupu. Klinická stadia DR a četnost kontrol jsou souhrnně uvedena v tabulce 2.

Mimořádné termíny vyšetření a skríningu DR

Změna klasifikace DM, dále zahájení léčby inzulinem, intenzifikovaným režimem, léčba inzulinovou pumpou, zahájení dialýzy, gravidita, to vše vyžaduje mimořádné kontroly očního pozadí. V těchto případech je nutný kontakt diabetologa s oftalmologem. Další mimořádné termíny nutné u pokročilých forem DR by měl jasně indikovat oftalmolog.

Vyšetřovací a skríningové metody

Vyšetření očního pozadí nemocného diabetem by mělo být bezpodmínečně provedeno v široké arteficiální mydriáze. Skríningové vyšetření oftalmoskopem je vyhrazeno jen u nemocných na lůžku. Za optimální způsob vyšetření lze považovat pouze biomikroskopické vyšetření na štěrbinové lampě. K tomu lze použít celou řadu bezkontaktních asferických a kontaktních čoček s vysokou rozlišovací schopností. V současné době již všechny nemocnice, ale i některé soukromé oční ambulance, jsou vybaveny digitálními kamerami k fotografování očního pozadí. Ukazuje se, že red-free fotografie v 50° úhlu vykazuje téměř 98% senzitivitu oproti barevné digitální fotografii ve dvou polích i při úhlovém zvětšení 50 °. Otázkou zůstává vhodnost použití tak zvaných non mydriatických kamer ve skríningu DR. Jejich použití bez arteficiální mydriázy nelze považovat za správné, jelikož kvalita snímků není, vzhledem k úzké a reagující zornici, dostatečná.

8. POSUDKOVÁ HLEDISKA U OČNÍCH KOMPLIKACÍ DR

Pokročilá stadia DR, která snižují významně zrakovou ostrost či omezují rozsah zorného pole, jsou indikací k přiznání částeč-

Tab. 2 Klinická stadia diabetické retinopatie a četnost kontrol

Klinická stadia DR	Nález na očním pozadí	Minimální frekvence kontrol
Neproliferativní DR počínající	mikroaneuryzmata mikrohemorhagie intraretinální hemorhagie	6–12 měsíců
středně pokročilá	venózní abnormality cévní změny v oblasti makuly tvrdé exsudáty vatovité exsudáty	6–12 měsíců
pokročilá	intraretinální mikrovaskulární abnormality (tRMA) ischemie sítnice	1-6 měsíců
Proliferativní DR počínající vysoce riziková	neovaskularizaci na sítnici (epiretinální) neovaskularizace na papile (epipapilární) trakční amoce sítnice intravitreání krvácení	dle oftalmologa
Diabetická makulopatie	makulární edém klinicky signifikantní makulární edém	dle oftalmologa

proLékaře.cz | 17.7.2025

né 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

1. **Jones, S., Edwards, R.T.:** Diabetic retinopathy screening: a systematic review of the economic evidence. Diabet Med, 27; 2010: 249–256.
2. **Kalvodová, B.:** Diabetická oftalmopatie. In Škrha J. (Ed), Diabetologie. Praha, Galén, 2009, s. 177–188.
3. **Sosna, T., Bouček, P., Fišer, I.:** Diabetická retinopatie - diagnostika, prevence, léčba, Praha, Cendelín, 2001, 255 s.
4. **Aiello, L.P., Gardner, T.W., King, G.L. et al.:** Diabetic retinopathy. Diabetes Care, 21; 1998: 143–156.
5. **Sosna, T.:** Diabetická retinopatie - rizikové faktory, prevence a terapie. Čes a slov Oftalmol, 66; 2010: 195–203.
6. **Murphy, R.P.:** Management of diabetic retinopathy. Am Fam Physician, 51; 1995: 785–796.
7. **Kalvodová, B., Kalvoda, J.:** Diabetický makulární edém. In Ernest J. (Ed), Makulární edémy. Praha, Mladá Fronta, 2014, s. 120–155.
8. **Wilkinson, C.P., Ferris, F.L., Klein, R.E. et al.:** Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology, 110, 2003: 1677–1682.
9. **Scanlon, P., Wilkinson, C. (Eds):** A practical manual of diabetic retinopathy management, Oxford, Wiley-Blackwell, 2009, 214 p.
10. **Pelikánová, T., Bartoš, V. et al.:** Praktická diabetologie. Praha, Maxdorf, 2011, 472 s.
11. **The American Diabetes Association:** Standards of medical care in diabetes – 2015. Diabetes Care, 38 (Suppl 1); 2015: S1–S87.
12. **Škrha, J.:** Diabetologie. Praha, Galén, 2009, 417 s.
13. **Holman, R.R., Paul, S.K., Bethel, M.A. et al.:** 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med, 359; 2008: 1577–1589.
14. **DCCT Research Group:** The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, 329; 1993: 977–986.
15. **Holman, R.R., Paul, S.K., Bethel, M.A. et al.:** Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. N Engl J Med, 359; 2008: 1565–1576.
16. **Chaturvedi, N., Sjolie, A.K., Stephenson, J.M. et al.:** Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin--Dependent Diabetes Mellitus. Lancet, 351; 1998: 28–31.
17. **Keech, A.C., Mitchell, P., Summanen, P.A. et al.:** Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. Lancet, 370; 2007: 1687–1697.
18. **Chew, E.Y., Ambrosius, W.T., Davis, M.D. et al.:** Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med, 363; 2010: 233–244.
19. **Kalvodová, B., Sklenka, P. et al.:** Diagnostika a léčba diabetické retinopatie a jejich komplikací. DMEV, 2002: 214–218.
20. **Studnička, J.:** Indikace ranibizumabu v oftalmologii. Remedia, 22; 2012: 341–344.
21. **Yanagida, Y., Ueta, T.:** Systemic safety of ranibizumab for diabetic macular edema: meta-analysis of randomized trials. Retina, 34; 2014: 629–635.
22. **Brown, D.M., Schmidt-Erfurth, U., Do, D.V. et al.:** Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. Ophthalmology, 122; 2015, 2044–2052.
23. **Korobelnik, J.F., Do, D.V., Schmidt-Erfurth, U., Boyer, D.S., et al.:** Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. Ophthalmology, 121; 2014: 2247–2254.
24. **Evans, M., Katz , T.A., Crane, M.:** Effects of baseline haemoglobin A1c and on--treatment blood pressure on outomes in the VIVID-ME and VISTA-ME studies. Diabetologia, 58 (Suppl. 1); 2015: 235.
25. **Boyer, D.S., Yoon, Y.H., Belfort, R., Jr. et al.:** Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Ophthalmology, 121; 2014: 1904–1914.
26. **Lazic, R., Lukic, M., Boras, I. et al.:** Treatment of anti-vascular endothelial growth factor-resistant diabetic macular edema with dexamethasone intravitreal implant. Retina 34; 2014: 719–724.
27. **ETDRS Research Group:** Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology, 98; 1991: 757–765.
28. **Fong, D.S., Contreras, R.:** Glitazone Use Associated with Diabetic Macular Edema. Am J Ophthalmol, 147; 2009: 583–586.
29. **Pollack, A., Leiba, H., Bukelman, A. et al.:** The course of diabetic retinopathy following cataract surgery in eyes previously treated by laser photocoagulation. Br J Ophthalmol, 76; 1992: 228–231.
30. **Donaghue, K.C., Wadwa, R.P., Dimeglio, L.A. et al.:** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. Pediatr Diabetes, 15 (Suppl 20); 2014: 257–269.