



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**Fakulta biomedicínského inženýrství  
Katedra přírodovědných oborů**

**Změny slzného filmu a povrchu oka u pacientů s diabetes mellitus**

**Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus**

Bakalářská práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Optika a optometrie

**Autor bakalářské práce: Sandra Nováková**

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Gabriela Mahelková, PhD.

Konzultant bakalářské práce: Ing. Petr Písařík, PhD

---

**Kladno 2018**

Katedra přírodovědných oborů

Akademický rok: 2017/2018

## Zadání bakalářské práce

Student: **Sandra Nováková**  
Obor: Optika a optometrie  
Téma: **Změny slzného filmu a povrchu oka u pacientů s diagnózou diabetes mellitus**  
Téma anglicky: Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus

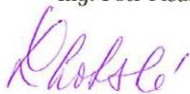
### Zásady pro vypracování:

Student vypracuje projekt, ve kterém shrne současné poznatky o fyziologii a patofyziologii slzného filmu a povrchu oka. V úvodu student zopakuje základní poznatky o fyziologii a zajištění homeostázy slzného filmu a povrchu oka a popíše základní vyšetřovací metody. V další části popíše současnou představu o patofyziologii změn, aktuální dělení tzv. syndromu suchého oka a jeho možné příčiny. Na závěr se zaměří zejména na současné poznatky o změnách povrchu oka a slzného filmu u pacientů s diagnózou diabetes mellitus (DM). V praktické části student pomocí dostupných metod zhodnotí stav povrchu oka a slzného filmu u skupiny pacientů s DM a výsledky porovná s nálezy u zdravých dobrovolníků.

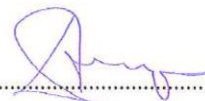
### Seznam odborné literatury:

- [1] BRON, A.J., DE PAIVA, C.S., CHAUHAN, S.K., et al., TFOS DEWS II pathophysiology report, The Ocular Surface, ročník 15, číslo 3, 2017, pp. 438-510
- [2] WOLFFSOHN, J.S., ARITA, R., CHALMERS, R., et al., TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report, The Ocular Surface, ročník 15, číslo 3, 2017, pp. 539-574
- [3] ZHANG, X., ZHAO, L., DENG, S., et al., Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics, Journal of Ophthalmology, ročník 2016, číslo 1, 2016, Article ID 8201053, 7 p

Zadání platné do: 20.09.2019  
Vedoucí: MUDr. Gabriela Mahelková, Ph.D.  
Konzultant: Ing. Petr Písařík, Ph.D.



vedoucí katedry / pracoviště



děkan

V Kladně dne 19.02.2018

## **Název bakalářské práce:** Změny slzného filmu a povrchu oka u pacientů s diabetes mellitus

### **Abstrakt:**

Práce shrnuje současné znalosti o povrchu oka a slzném filmu z pohledu funkce slzné funkční jednotky (LFU). Popisuje anatomii a fyziologii jednotlivých součástí LFU a shrnuje současné znalosti o vzniku a dělení syndromu suchého oka. Dále práce popisuje současné znalosti o vzniku a příznacích suchého oka u pacientů s diagnózou diabetes mellitus (DM).

V experimentální části byli testováni pacienti s DM 1. typu pomocí testů pro zhodnocení kvality slzného filmu a povrchu oka. Dále v rámci uvedené práce byly odebírány od pacientů vzorky spojivky metodou impresní cytologie a následně vyhodnoceny a porovnány se vzorky dobrovolníků bez DM. Subjektivní příznaky suchého oka pacientů byly zjišťovány prostřednictvím dotazníku. Výsledky byly statisticky hodnoceny.

### **Klíčová slova:**

Slzný film, suché oko, vyšetřovací metody, diabetes mellitus

**Bachelor's Thesis title:** Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus

**Abstract:**

This work summarizes current knowledge of the ocular surface and the tear film from the point of view of lacrimal functional unit (LFU). It describes the anatomy and physiology of individual parts of the LFU and summarizes the current knowledge about the origin and division of dry eye syndrome. As also, the work describes the current knowledge of dry eye symptoms in patients with diabetes mellitus (DM).

In the experimental part, patients with DM 1 type were tested by tests to assess the quality of the tear film and the ocular surface. In addition, the samples were taken from the patients of conjunctiva by the method of impression cytology and after that it were evaluated and compared with samples of volunteers without DM. The subjective symptoms of the dry eye of the patients were determined by the questionnaire. The results were statistically evaluated.

**Key words:**

Tear film, dry eye syndrom, investigation methods, diabetes mellitus

## **PODĚKOVÁNÍ**

Na tomto místě bych ráda poděkovala své vedoucí práce MUDr. Gabriele Mahelkové za cenné rady, připomínky a ochotu kterou mi v průběhu práce věnovala. Mé poděkování patří také p. Ing. Veronice Konrádové za odbornou pomoc při statistickém zpracování dat.

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem „*Změny slzného filmu a povrchu oka u pacientů s diabetes mellitus*“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k bakalářské práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu §60 Zákona č.121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon).

V Kladně dne .....

.....

podpis

## Obsah

1. Úvod .....	1
2. Anatomie a fyziologie povrchu oka a slzného filmu .....	2
2.1 Slzná funkční jednotka (LFU) .....	2
2.2 Rohovka (cornea).....	2
2.2.1 Vrstvy rohovky .....	3
2.3 Spojivka (conjunctiva).....	5
2.3.1 Vrstvy spojivky .....	5
2.4 Slzné ústrojí (apparatus lacrimalis).....	6
2.4.1 Slzná žláza (glandula lacrimalis).....	6
2.4.2 Slzné cesty .....	6
2.5 Víčka .....	7
3. Slzy a slzný film – složení a funkce .....	9
3.1 Slzy .....	9
3.2 Složení slzného filmu.....	9
3.2.1 Lipidová vrstva .....	10
3.2.2 Vodná vrstva.....	10
3.2.3 Mucinová vrstva .....	10
3.3 Funkce slzného filmu.....	11
3.3.1 Funkce lipidové vrstvy .....	11
3.3.2 Funkce vodné vrstvy.....	11
3.3.3 Funkce mucinové vrstvy.....	11
4. Patofyziologie slzného filmu a povrchu oka .....	12
4.1 Syndrom suchého oka (Dry Eye Syndrom – DES).....	12
4.1.1 Klasifikace suchého oka .....	12
4.2 Vznik syndromu suchého oka a jeho komplikací .....	13
4.2.1 Rohovka a poruchy inervace .....	14
4.2.2 Spojivka.....	14
4.2.3 Okraje víček.....	14
4.2.4 Onemocnění slzné žlázy .....	15
4.3 Prevence a léčba suchého oka.....	16

5.	Vztah diabetes mellitus se syndromem suchého oka.....	18
5.1	Klasifikace DM.....	18
5.1.1	Diabetes mellitus 1. typu .....	18
5.1.2	Diabetes mellitus 2. typu .....	18
5.2	Komplikace diabetes mellitus .....	18
5.2.1	Makroangiopatické komplikace .....	18
5.2.2	Mikroangiopatické komplikace .....	19
5.3	Diabetes mellitus a suché oko.....	20
5.3.1	Změny povrchu oka .....	20
5.3.2	Abnormality tvorby a složení slz.....	21
5.4	Prevence a léčebné režimy DM související se syndromem suchého oka .....	22
5.5	Cíle.....	22
5.5.1	Hypotéza.....	22
6.	Použité metody .....	23
6.1	Přístrojové a materiálové vybavení.....	23
7.	Experimentální část .....	28
8.	Diskuse .....	37
9.	Závěr.....	40
	Seznam použité literatury .....	42
	Seznam zkratk.....	45
	Seznam obrázků.....	46
	Příloha A.....	47
	Příloha B.....	49
	Příloha C.....	50



# 1. Úvod

Syndrom suchého oka (DES) je jedním z nejčastějších důvodů návštěvy oční ambulance. Jde o multifaktoriální onemocnění, jehož přesná etiopatogeneze není i přes značnou pozornost, která je tomuto onemocnění v posledních letech věnována, stále zcela objasněna. Z patofyziologického pohledu dochází při jeho vzniku k narušení normální funkce některé ze složky tzv. slzné funkční jednotky (LFU), což vede k narušení homeostázy na povrchu oka a slzného filmu a rozvoji začarovaného kruhu, který stav dále zhoršuje.

Práce shrnuje současné poznatky o anatomii a fyziologii jednotlivých částí LFU. Věnuje se rovněž vyšetřovacím metodám, které mohou sloužit k diagnostice příznaků suchého oka. Diagnostika DES je často obtížná, čemuž odpovídá i množství metod, které je možno při vyšetřování DES použít. Rovněž je popsáno dělení syndromu suchého oka a aktuální definice syndromu suchého oka. Poslední část pak podrobněji popisuje specifika syndromu suchého oka u pacientů s DM, který je jedním z rizikových příznaků při vzniku DES.

V současné době množství pacientů s diabetes mellitus (DM) stále roste. DM je také jednou z nejčastějších příčin slepoty ve vyspělých zemích. Kromě poškození sítnice a čočky DM ovlivňuje i slzný film, který hraje důležitou roli v dobrém vidění a jeho narušení může vést až k těžkému poškození rohovky. Změny syndromu suchého oka a slzného filmu u pacientů s DM byly dále také hlavním tématem mé bakalářské práce a její experimentální části.

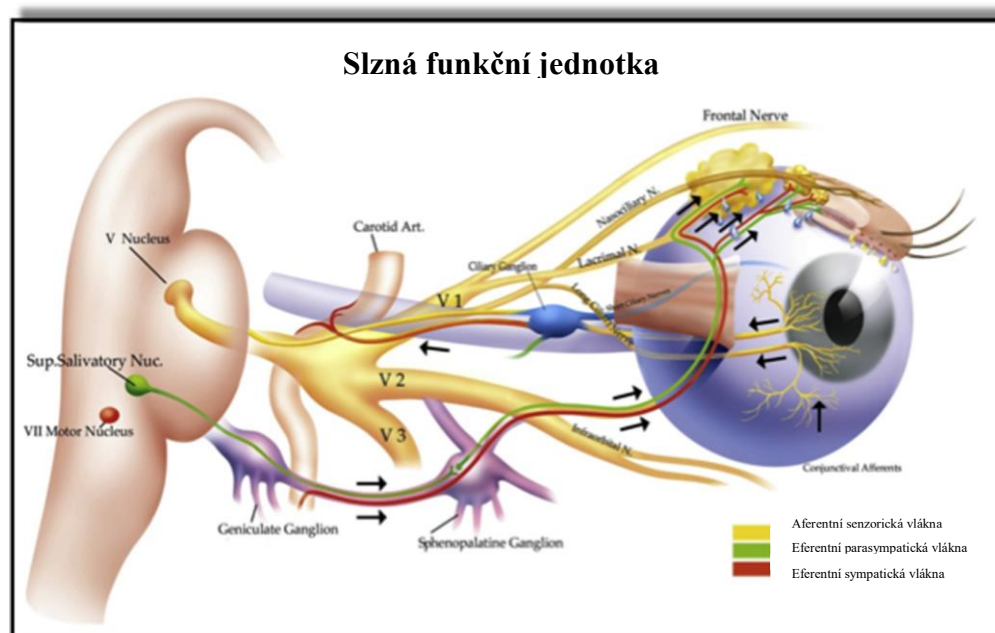
Ve spolupráci s Oční klinikou dětí a dospělých 2.LF UK a FN Motol a Ústavem histologie 2. LF UK jsme v rámci mé bakalářské práce vyšetřili soubor pacientů s DM a soubor zdravých dobrovolníků a srovnali přítomnost příznaků DES mezi těmito skupinami. Cílem práce bylo na základě výsledků definovat doporučený postup při vyšetřování pacientů s DM s ohledem na možný včasný záchyt DES a včasné zahájení léčby tak, aby se předešlo poškození povrchu oka a zraku.

## 2. Anatomie a fyziologie povrchu oka a slzného filmu

Správná tvorba a funkce slzného filmu na povrchu oka je zásadní ze tří hlavních důvodů: prevence bakteriální a virové infekce, udržení homeostázy prostředí povrchu oka a zajištění dokonalého optického povrchu pro refrakci světla. V této kapitole se budeme věnovat anatomii a fyziologii tkání, které společně tvoří tzv. slznou funkční jednotku. [1]

### 2.1 Slzná funkční jednotka (LFU)

Slzná funkční jednotka (LFU) zahrnuje povrch oka (rohovka, spojivka a okraje víček), slzné ústrojí (hlavní i vedlejší slzné žlázy) a motorickou a senzickou inervaci. Aferentní nervová vlákna vedou informace z povrchu oka do mozku, kde jsou zpracovány a pomocí eferentních impulsů zpět ovlivňován povrch oka a sekrece slz. Tento reflexní oblouk tak hraje významnou regulační roli v sekreci slz, utváření slzného filmu a udržení homeostázy povrchu oka. [2, 3, 4]



Obrázek 2.1 Slzná funkční jednotka (LFU) [Převzato a upraveno dle 2]

### 2.2 Rohovka (cornea)

Rohovka je průhledná optická tkáň, která tvoří přední část (až 1/6) povrchu oka. Společně se spojivkou, sklérou a slzným filmem tvoří mechanickou a chemicky nepropustnou bariéru mezi vnitřkem oka a vnějším prostředím. Rohovka svým tvarem připomíná elipsu, která měří 11,5-12 mm, vertikálně pak 11 mm. Tloušťka rohovky není ve všech místech stejná. Největší tloušťky dosahuje v periferii, a to až kolem 1 mm, nejtenčí je v centru 0,6 mm. [5, 6]

Průhlednost rohovky je zajištěna přesným uspořádáním jednotlivých vrstev. Povrch rohovky tvoří hlavní refrakční rozhraní oka. Optická mohutnost rohovky je kolem + 40 D, v závislosti na věku se významně nemění. [5]

Rohovka je bezcévná. Je závislá na přísunu kyslíku třemi cestami. Při zavřených víčkách dostává rohovka kyslík ze spojivkových cév slzného filmu. Dále kyslík do rohovky difunduje z kapilár limbu a aktivním transportem a difúzí z komorové vody. [6]

Hydratace rohovky se pohybuje kolem 80 %. Pro udržení stabilní úrovně hydratace rohovky je zásadní funkce endotelové sodnodraselné pumpy, která zajišťuje regulaci objemu buněk, příjem glukózy a aminokyselin. [7, 6]

Rohovka je nejcitlivější tkání v těle. Je bohatě inervovaná senzoryckými nervy, které vycházejí z trojklaného nervu (n. trigeminus). Do rohovky nervy vstupují prostřední částí stromatu. Dále se tvoří subepiteliální plexus pod Bowmanovou membránou, kdy nervy poté perforují Bowmanovu membránu a vytváří se subbazální plexus, který končí v povrchových vrstvách epitelu. Rohovka je bezcévná. [5, 7]

### 2.2.1 Vrstvy rohovky

Rohovka je složená z pěti vrstev:

Přední epitel rohovky je tvořen čtyřmi až šesti vrstvami buněk a představuje 10 % tloušťky rohovky. Rohovkový epitel se velmi rychle obměňuje, a to v průměru do 7 dní. Povrch epitelu pokrývají mikrovlákna, které se přichycují na vnitřní vrstvu slzného filmu. Nepoškozený epitel brání vniknutí infekce do rohovky. [7]

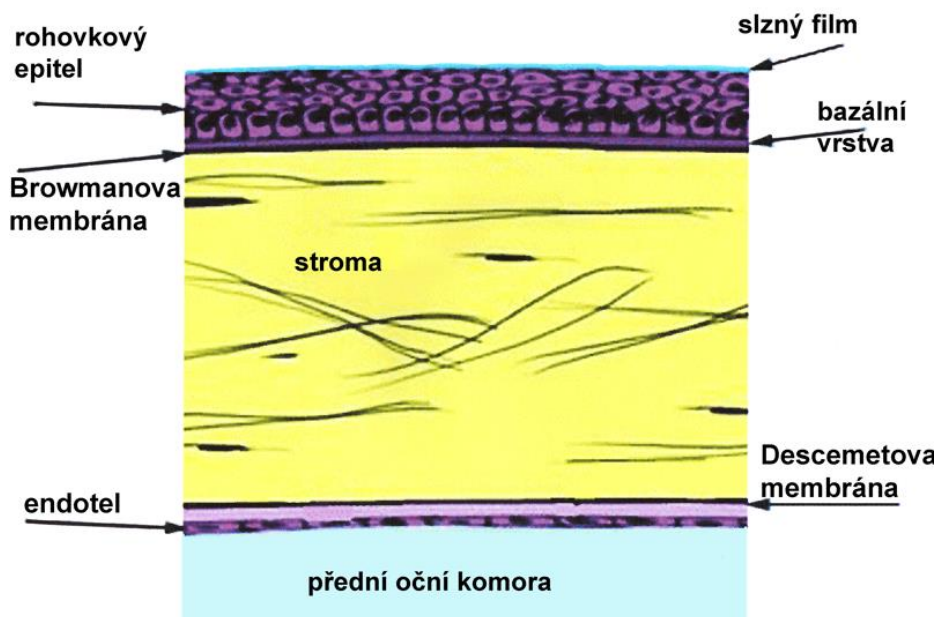
Bowmanova membrána je tenká bazální membrána o tloušťce 8-12  $\mu\text{m}$ , tvořena kolagenem typu IV, lamininem, fibronektinem a fibrinem a proteoglykany. Na ni nasedají bazální buňky epitelu rohovky. Funkce bazální membrány je dvojí: odděluje epitel od stromatu rohovky a podílí se na uspořádání bazální vrstvy epitelových buněk. Bowmanova membrána nemá schopnost regenerace, při jejím porušení vzniká jizva. [7, 5]

Rohovkové stroma představuje 90 % tloušťky rohovky. Stroma je tvořeno vrstvami kolagenních vláken, pravidelně uspořádaných do lamel, která jsou rozmístěna po celé rohovce až k limbu. Vlákna jsou dlouhá 9-260  $\mu\text{m}$  a silná 2  $\mu\text{m}$  a jsou tvořena především kolagenem typu I. Mezi kolagenními vlákny jsou uloženy keratocyty, které spolu navzájem komunikují

dlouhými výběžky. V případě poškození rohovky se mění na aktivní buňky – fibroblasty. Schopnost regenerace stromatu není příliš vysoká. [7,5]

Descemetova membrána je v mládí silná 3  $\mu\text{m}$  a s věkem se ztlušťuje až na 10-15  $\mu\text{m}$ . Podobně jako Bowmanova membrána je tvořena kolagenními vlákny typu IV, lamininem a fibronektinem. Descemetova membrána je schopna regenerace za pomoci endotelových buněk. [5,7]

Endotel rohovky tvoří jednu vrstvu buněk o tloušťce 4-6  $\mu\text{m}$ . Po narození má endotel 3500-5500 endotelových buněk, jejichž počet s přibývajícím věkem klesá na 2600-3000 endotelových buněk. Poklesne-li počet endotelových buněk pod 700 buněk/ $\text{mm}^2$ , zbývající buňky nejsou schopny odstraňovat vodu ze stromatu. Funkce endotelové pumpy selhává a dochází k edému rohovky. [7,5]



Obrázek 2.2 Řez rohovkou [8]

## 2.3 Spojivka (conjunctiva)

Spojivka je tenká, lesklá blána tvořící souvislý vak, pokrývající přední část oční koule a zadní plochu víček. Na okraji víček končí v oblasti marga směrem k rohovce a v oblasti limbu, kde přechází do rohovkového epitelu. Ovšem hlubší vrstvy spojivky na rohovku nepřechází. [7, 6, 5]

U spojivky rozlišujeme část oční (bulbární), víčkovou (tarzální) a přechodní řasu (fornix). Bulbární spojivka je směrem k přechodním řasám proti sklěře volně pohyblivá, v oblasti limbu fixovaná. Bulbární spojivka je zesílena ve vnitřním koutku v poloměsíčitou řasu (plica semilunaris). Na ni navazuje v periférii vnitřního koutku slzná jahůdka (caruncula lacrimalis). Víčková spojivka je pevně přilnuta k tarzální ploténce víček. [7, 9]

Mezi hlavní funkce spojivky se řadí funkce ochranná a sekreční. Ochranná funkce se rozděluje na mechanickou a imunologickou ochranu. Mechanickou funkci zajišťuje spojivka spolu s víčky, kdy při pravidelném mrkání roztírají slzný film, čistí a kryjí. Imunologickou funkci zajišťují plazmatické buňky a lymfocyty především v bulbární spojivce a fornixu, které produkují látky pro ochranu oka. Mezi tyto látky patří antibakteriální látky (lysozym), imunoglobuliny, interferon a prostaglandiny. [7, 6]

Hlavní sekreční funkcí je tvorba mucinu, který je produkován spojivkou (pohárkovými buňkami). Další funkcí je roztírání mucinu po povrchu rohovky, tvoří tak její smáčivý povrch. [9, 7]

Spojivka je rovněž velmi citlivá, protože je bohatě zásobena nervovými vlákny a nachází se zde četné množství cév. Nervové zásobení je obstaráno senzitivními vlákny trojklaného nervu (n. trigeminus). Do spojivky podél cév přichází sympatická inervace, řídící cévní vazomotoriku. Spojivka víček, fornix i část bulbu je zásoben z marginálního oblouku, kudy vystupují zadní spojivkové arterie. Přední spojivkové arterie (aa. conjunctivales anteriores) zásobují převážnou část bulbární spojivky. [5, 9]

### 2.3.1 Vrstvy spojivky

Epitel spojivky nasedá na bazální membránu a je tvořen 2-9 vrstvami buněk. Horní vrstvy buněk se oplošťují a postupují do polyedrického tvaru, zatímco spodní vrstva buněk je kubického tvaru. [7]

Stroma je pojivová tkáň, která je bohatě vaskularizovaná a je oddělená od epitelu bazální membránou. Stroma je tvořeno na povrchu lymfatickou tkání a spodní silnější vrstva fibrovaskulární tkání. Stroma obsahuje leukocyty, fibroblasty, melanocyty, plazmatické a Langerhansovy buňky a v neposlední řadě přídatné slzné žlázy, které jsou součástí tvorby vodní vrstvy slzného filmu. Jsou to Krauseho a Wolfringovy žlázy. Krauseho žlázy jsou uloženy v laterální části spojivkového vaku, Wolfringovy žlázy jsou umístěné podél orbitálního okraje tarzálních plotének. Dále mezi sekreční část patří žlázy Meibomovy či Zeisovy, produkující olejovou složku, snižující odpařování slz a buňky produkující mucin. [7, 10, 6]

Produkcí mucinu mají na starost tři druhy buněk, a to pohárkové buňky v epitelu spojivky, Henleovy krypty v tarzální spojivce a Manzovy žlázy na limbu rohovky. Hlavní funkcí mucinu je udržování stability slzného filmu. Počet buněk, které produkují mucin se při chronických zánětech zvyšuje, a naopak při destruktivních procesech snižuje. [7]

## 2.4 Slzné ústrojí (apparatus lacrimalis)

Slzné ústrojí se dělí na dvě základní skupiny, a to na část sekreční, tedy slzotvorné orgány, a část odvodnou, tedy slzné cesty. Slzotvorné orgány tvoří slzná žláza (glandula lacrimalis) a přídatné slzné žlázy, které již byly popsány výše. Mezi hlavní funkce slzného ústrojí patří funkce ochranná a zvlhčující. [10, 6, 9]

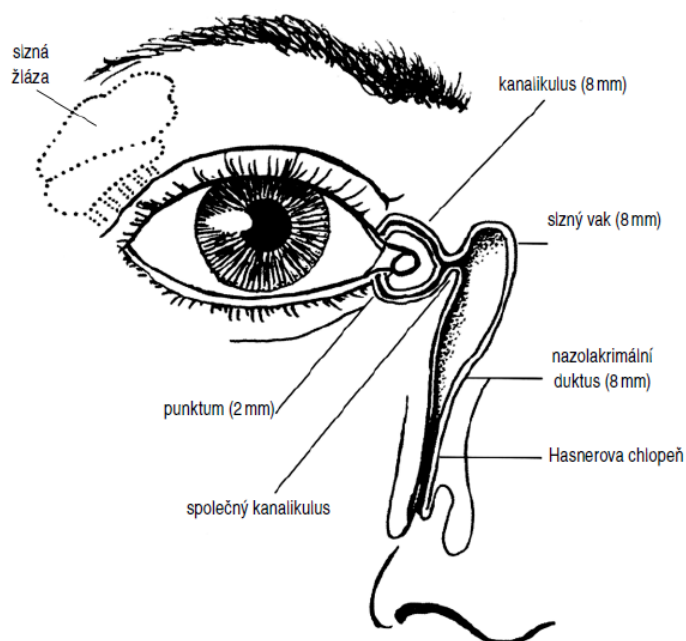
### 2.4.1 Slzná žláza (glandula lacrimalis)

Slzná žláza je serózní žláza, umístěna v horním zevním kvadrantu očnice, kterou rozděluje šlacha zdvihače horního víčka (m. levator palpebrae) na dvě části. Očnicovou (pars orbitalis) a víčkovou (pars palpebralis). Větší očnicová část je umístěna nad m. levator palpebrae, pod stropem očnice. Menší víčková část je umístěna pod m. levator palpebrae. Z víčkové i očnicové části vyčnívají malé a tenké vývody, které jsou vedeny do spojivkového vaku. Inervaci slzné žlázy zajišťuje lící nerv, n. sympatikus a trojklanný nerv (n. trigeminus). [5, 6]

### 2.4.2 Slzné cesty

Druhou skupinu, tedy část odvodnou, tvoří slzné cesty. Slzné cesty vedou od spojivkového okraje víček v slzném bodu (punctum lacrimale). Dále pokračují dvěma tenkými kanálky dlouhými přibližně 10 mm (canaliculus lacrimalis superior et inferior). Oba kanálky se ke konci spojí a vyústí do slzného vaku. Funkcí vývodných slzných cest je odtok slz ze spojivkového vaku do nosní dutiny. [10, 5]

Slzný vak (saccus lacrimalis) má trubicovitý tvar. Nachází se mediálně od vnitřního koutku oka. Na výšku měří 12-14 mm a jeho šířka je 4-8 mm. Jeho stěna je silná 1,5 mm. Horní část slzného vaku je zakončena slepě, dolní část se zužuje a vyúsťuje do slzovodu (ductus nasolacrimalis). Na zadní straně slzného vaku se upíná oční sval kruhový, který při kontrakci pomáhá nasávat slzy z kanálek a rozšiřuje slzný vak. [5, 6]



Obrázek 2.3 Anatomie slzného ústrojí [10]

## 2.5 Víčka

Při otevřených očích není vidět celý přední segment oka, je kryt pomocí víček. Víčka jsou tvořena vazivovou blánou, která je připevněna na okraj vchodu do očnice. Přední plocha víček je kryta jemnou kůží. Kůže víček je dobře pohyblivá, a to díky řídkému vazivu bez příměsi tukové tkáně v podkoží. Zadní plocha víček naléhá na oční kouli a je kryta spojivkou. Přechod mezi těmito úseky tvoří okraje víček. Víčkové okraje horního a dolního víčka se navzájem spojují v zaoblený vnitřní koutek a ostrý vnější koutek. Mezi přední plochou oční koule a víčky pak vzniká trojboký žlábek (rivus lacrimalis), kterým odtékají slzy do slzného jezírka. Na předním okraji víčka jsou vsazeny ve 2-4 řadách řasy (ciliae), které zabraňují vniknutí cizího tělíska do spojivkového vaku. [5]

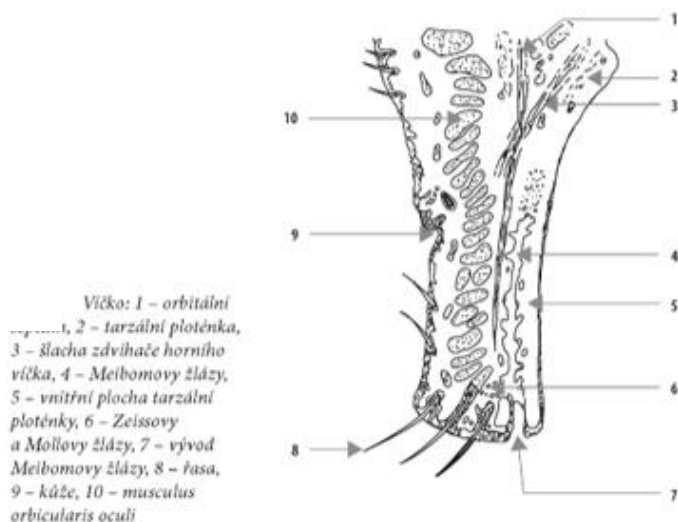
Oporou víček jsou vazivové ploténky (tarsus superior a tarsus inferior). Obě ploténky se zužují a spojují ve směru mediálním a laterálním a přechází v silné vazy (ligamenta

palpebralia), které se upínají na kostěnou očnici. Mezi vazivovou blánou a kůží víčka se nachází svalová vrstva. Právě kontrakce m. orbicularis oculi způsobuje uzavírání oční štěrbině a stlačení slzného váčku, který vyvolává aktivní sací účinek. Mezi hlavní funkce víček se řadí funkce ochranná. Při mrkání se stírají nečistoty, které vnikly do oční štěrbině. Zároveň se při mrkání roztírají slzy, které zvlhčují povrch oka a zabraňují vysychání. [5]

Ve víčkách se nachází tři typy žláz, které již byly částečně zmíněny výše. Jedná se o Meibomské žlázy, Mollovy žlázy a Zeissovy žlázy. Meibomské žlázy jsou velké, protáhlé mazové žlázy, uložené v tarzální ploténce. Vývody těchto žláz vylučují sekret, obsahující lipidy a lipoproteiny, které jsou součástí slz a tvoří lipidovou složku slzného filmu. [5]

Molloy žlázy jsou drobné potní žlázy v okolí řas, které vyúsťují do folikulů řas nebo se otevírají na volném okraji víček. Tvoří složky lipidové vrstvy slzného filmu. [5]

Zeissovy žlázy jsou malé mazové žlázy jednotlivých řas, které ústí do jejich folikulů. Stejně jako předchozí žlázy produkují lipidovou složku slzného filmu a jejich sekret také zabraňuje přetékání slz přes okraje víček. [5]



Obrázek 2.4 Anatomie víčka [5]



### 3. Slzy a slzný film – složení a funkce

V této kapitole je přibližena funkce a složení slzného filmu a slz.

#### 3.1 Slzy

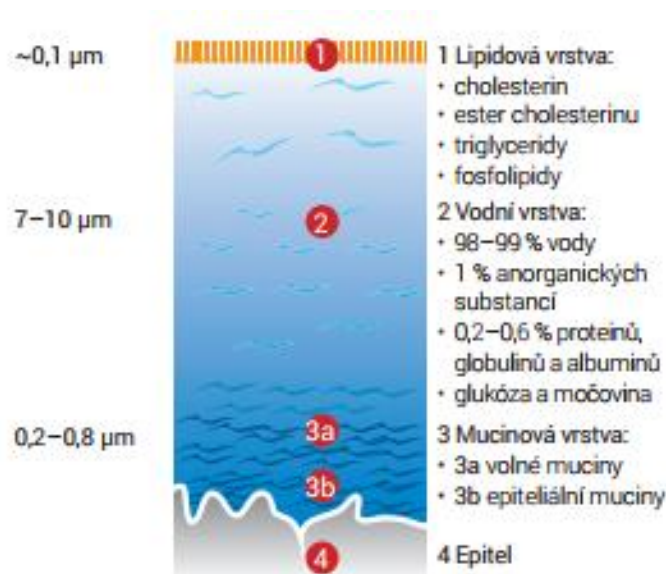
Slzy jsou tvořeny z 99 % vodou a dále obsahují především tuky, hlen, proteiny, oloupané epitelie a krystaloidy. V slzách se nachází i velké množství enzymů, zejména lysozym, který má baktericidní účinek a betalyzin. Mrkáním jsou slzy rovnoměrně roztírány po povrchu oka v tenké vrstvě v podobě slzného filmu, který okysličuje, vyživuje, hydratuje a chrání před infekcemi. Množství vyprodukovaných slz za 12 až 16 hodin se udává od 0,5 až 0,6 ml, přičemž ve spánku se slzy netvoří. Hodnota pH se pohybuje mezi 7,3-7,7. [10, 6]

Přebytek slz je nasáván slznými body a kanálky do vnitřního koutku slzného jezírka, odkud jsou odváděny slznými kanálky do slzného váčku. Poté pomocí víček dochází ke stlačení slzného váčku, který přechází na dolním konci v slzovod a tím slzy odtékají do dutiny nosní. Tímto mechanismem jsou odplavovány nečistoty a bakterie z povrchu oka. [5, 6]

U slz rozlišujeme dva typy sekrece: bazální a reflexní. Bazální sekreci mají na starost přídatné slzné žlázy, zatímco reflexní sekreci slzná žláza. Vliv na zvýšenou sekreci slz mají psychické podněty (pláč, smích) nebo reflexní podněty při podráždění senzitivních nervů (mrazivý vítr, eroze rohovky). Ve stáří dochází k fyziologickému poklesu tvorby slz. [6]

#### 3.2 Složení slzného filmu

Slzný film je průhledná, bezbarvá struktura o tloušťce 7-10  $\mu\text{m}$ , která je tvořena třemi vrstvami: povrchovou lipidovou vrstvou, střední vodní vrstvou a mucinovou vrstvou. Současné výzkumy zpochybňují přesné ohraničení těchto tří vrstev a udávají, že vodní a mucinová vrstva do sebe plynule přecházejí. [11, 12]



Obrázek 3.1 Vrstvy slzného filmu [12]

### 3.2.1 Lipidová vrstva

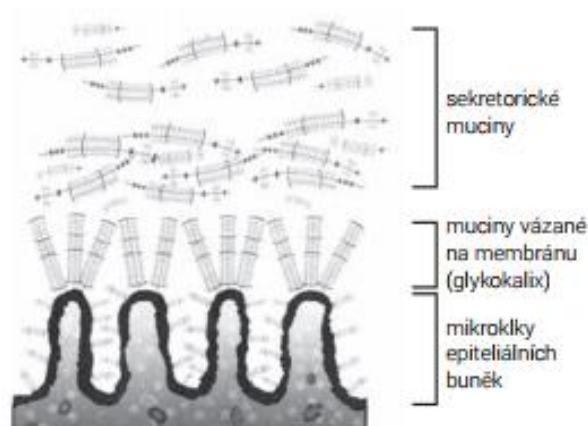
Lipidová vrstva je nejvrchnější vrstvou slzného filmu o tloušťce 0,1 μm, která je produkována Meibomskými žlázkami, uloženými v tarsální ploténce ve víčkách. Lipidová vrstva obsahuje cholesterol, estery cholesterolu, sterolové estery a triglyceridy, které patří do nepolární vrstvy a slouží k ochraně před odpařováním. Do polární vrstvy lipidů patří fosfolipidy a sfingolipidy, které vytváří vazbu k vodní vrstvě. [5, 3, 12]

### 3.2.2 Vodná vrstva

Vodná vrstva má tloušťku 7-10 μm a je produkována slznou žlázou. Vodná vrstva je tvořena vodou s rozpuštěnými látkami. Jedná se o elektrolyty ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ), glukózu, kyslík a proteiny – lysozym, albumin, laktoferin a imunoglobuliny důležité pro imunitní ochranu. [12, 3, 5]

### 3.2.3 Mucinová vrstva

Mucinová vrstva má tloušťku 0,02-0,05 μm a je tvořena pohárkovými buňkami spojivky. Tato vrstva nasedá přímo na epitel rohovky, je tak nejvnitřnější vrstvou slzného filmu. Muciny jsou tvořeny glykoproteiny a tvoří hydrofobní složku, se kterou se váže na epitel a je schopen se navázat na další hydrofilní složky slzného filmu. Muciny ze spojivky se nachází i ve vodné složce filmu, avšak směrem k povrchu se snižuje jejich množství. Epiteliální mucin se dělí na muciny vázané na membránu, které přecházejí do slzného filmu a sekretorické muciny, jež jsou uvolňovány do slzného filmu. [12, 5]



Obrázek 3.2 Rozdělení mucinu na povrchu oka [12]

### 3.3 Funkce slzného filmu

Mezi hlavní funkce slzného filmu patří funkce ochranná. Díky slzám, obsahující lysozym a mucinovou vrstvu jsou z povrchu oka vypuzovány cizí tělíska a mikroby. Další funkcí je lubrikace, která poskytuje hladký povrch oka a poskytuje tak hladký skluz víček při mrkání. Nedílnou funkcí je výživa, kdy je epitel rohovky prostřednictvím slzného filmu zásobován kyslíkem. V neposlední řadě slzný film poskytuje pravidelný, hladký optický povrch pro oko. [6, 3]

#### 3.3.1 Funkce lipidové vrstvy

Funkce lipidové vrstvy zahrnuje pomalé odpařování slz z vodné složky slzného filmu. Zabraňuje přetékání slz přes okraje víček a také zabraňuje kontaminaci slzného filmu před kožními lipidy. [3, 5]

#### 3.3.2 Funkce vodné vrstvy

Funkce vodné vrstvy spočívá v dodávce kyslíku a elektrolytů na povrch oka, zvlhčení a antibakteriální ochraně. Díky novotvorbě a diferenciaci epiteliálních buněk podporuje hojení ran a obnovu povrchu oka. [3]

#### 3.3.3 Funkce mucinové vrstvy

Funkce mucinové vrstvy je lubrikace, která umožňuje vyrovnat nerovnosti povrchu rohovky a umožní tak hladký skluz víčka. Také je schopna zachytit cizí částice a bakterie, které obalí a vyloučí z povrchu oka ven. [12, 3]

## 4. Patofyziologie slzného filmu a povrchu oka

Existuje široká škála onemocnění povrchu oka a slzného filmu, při kterých dochází k poruše homeostázy na povrchu oka a k rozvoji příznaků tzv. syndromu suchého oka. [13]

### 4.1 Syndrom suchého oka (Dry Eye Syndrom – DES)

DES je jednou z nejčastějších očních chorob. Bývá spojen s očním diskomfortem. Pacienti si stěžují na pocit cizího tělíska v oku, pocit sucha a pálení v oku. Na základě výsledků mezinárodní pracovní skupiny pro suché oko (TFOS DEWS II) je DES definován jako multifaktoriální onemocnění povrchu oka, charakterizované ztrátou homeostázy slzného filmu a doprovázené očními příznaky, při jehož vzniku se jako etiologický faktor uplatňuje nestabilita slzného filmu, hyperosmolarita, poškození a záněty povrchu oka a neurosenzorické abnormality. Spouštěčem vzniku DES je desikační stres, který způsobuje rozvoj zánětu a vznik circulus vitiosus. [14, 2]

#### 4.1.1 Klasifikace suchého oka

Za klíčový faktor při vzniku DES je považována hyperosmolarita slzného filmu. Na základě příčiny vzniku hyperosmolarity slzného filmu můžeme DES dělit na DES evaporativní (EDE = Evaporative Dry Eye) a DES při snížené sekreci slz (ADDE = Aqueous Deficient Dry Eye). [2]

V případě EDE, jehož typickým příkladem je DES při dysfunkci meibomských žlázek (MGD), dochází k zvýšenému odpařování vodné složky slzného filmu při deficienci lipidové složky. Sekrece slz přitom není postižena. V případě ADDE je sníženo množství tvořených slz, např. z důvodu postižení slzné žlázy. Příkladem mohou být některá autoimunitní onemocnění, při kterých dochází i k poškození slzné žlázy (Sjögrenův syndrom), ale i změny související se stárnutím (věkem podmíněný ADDE). Viz obrázek 7. [2]



Obrázek 4.1 Klasifikace suchého oka [Převzato a upraveno dle 13]

V obou případech dochází k porušení stability slzného filmu, což může mít dále za následek poškození povrchu oka a rozvoj zánětu. Zánětlivá reakce pak dále narušuje homeostázu slzného filmu, zhoršuje stabilitu slzného filmu, a důsledkem je udržování zánětlivé reakce na povrchu oka (circulus vitiosus). Rovněž je třeba mít na paměti, že rozdělení DES na EDE a ADDE je často možné pouze v počátečních stádiích onemocnění. V pozdějších stádiích se vlivem rozvoje zánětlivé reakce obě složky kombinují. V obou případech pak může hrát úlohu i poškození nervové regulace v důsledku poškození nervových vláken ať už primárně nebo sekundárně v důsledku onemocnění povrchu oka. [2, 3]

## 4.2 Vznik syndromu suchého oka a jeho komplikací

Homeostáza popisuje stav rovnováhy v těle s ohledem na chemické složení kapalin a tkání a jejich funkce. Pokud reflexní oblouk slzné funkční jednotky (LFU) funguje správně, je zároveň zajištěna homeostáza na povrchu oka. Pokud dojde k jejímu poškození, může

docházet ke změnám slzného filmu i povrchu oka. Také při poškození jakékoliv složky LFU, dochází k nedostatku slz nebo k odpařování slz. [13, 4]

#### 4.2.1 Rohovka a poruchy inervace

Při poruše inervace oka (n. trigeminus a n. ophtalmicus) dochází ke ztrátě rohovkové citlivosti a hrozí rozvoj neurotrofické keratitidy. S poruchou citlivosti dochází na rušení regulace slzení a zvyšuje se tak riziko vzniku povrchové keratitidy (keratitis epithelialis punctata). Ta může dále progredovat až v rozsáhlou centrální erozi a může pokračovat sekundární infekcí a vznikem rohovkového vředu, až perforací rohovky. [7]

K rohovkovým komplikacím může vést také lagoftalmus, který vzniká jako důsledek nedokonalého dovírání víček. Nejčastěji vzniká při paréze n. facialis. Jedná se o stav, kdy nedochází při mrkání k uzavírání oční štěrbin. Tím je zásadně narušeno pravidelné roztírání slz po povrchu oka a rohovka zůstává nekrytá nebo krytá jen částečně, kdy je ochrana rohovky a povrchu oka je narušena [7]

#### 4.2.2 Spojivka

Při podráždění spojivky dochází k rychlému rozšíření cév. Spojivky se překrví a klinicky vzniká obraz tzv. „červených očí“. Při mechanickém nebo chemickém dráždění či zánětu jsou vyvolané bolestivé pocity jako je pálení, slzení nebo řezání. Příznaky DES může také vyvolat nebo provázet tzv. conjunctivochalasis (vznik nařasení spojivky paralelní s okrajem víček, které zvyšuje třecí odpor mezi víčky a spojivkou). Příznaky DES se mohou v počátečních stádiích také manifestovat některá závažná systémová onemocnění (jizevnatý pemfigoid, Stevens-Johnsonův syndrom). V těchto případech je stav často komplikován postupným jizvením spojivky, její keratinizací až vznikem symblefar (srůsty víček s očním bulbem, resp. tarzální a bulbární spojivky), které dále narušují pohyb oka, normální funkci víček a slzného filmu. [5, 15]

#### 4.2.3 Okraje víček

Dysfunkce meibomských žláz (MGD) je chronická, difúzní abnormalita meibomských žláz, charakterizována ucpáním koncového kanálku nebo kvalitativními či kvantitativními změnami sekrece slz. Tyto změny mohou vést ke změně slzného filmu, podráždění očí až klinicky zjevnému zánětu. MGD se rozděluje na primární a sekundární. Primární MGD se objevuje samovolně a není známé spojení s onemocněním, ale riziko vzniku se zvyšuje se s věkem. Sekundární MGD je spojena s kožním onemocněním (rosacea (růžovka), atopická

a seborrhoická dermatitida) nebo může být indikována zánětlivým onemocněním víček a povrchu oka. [2]

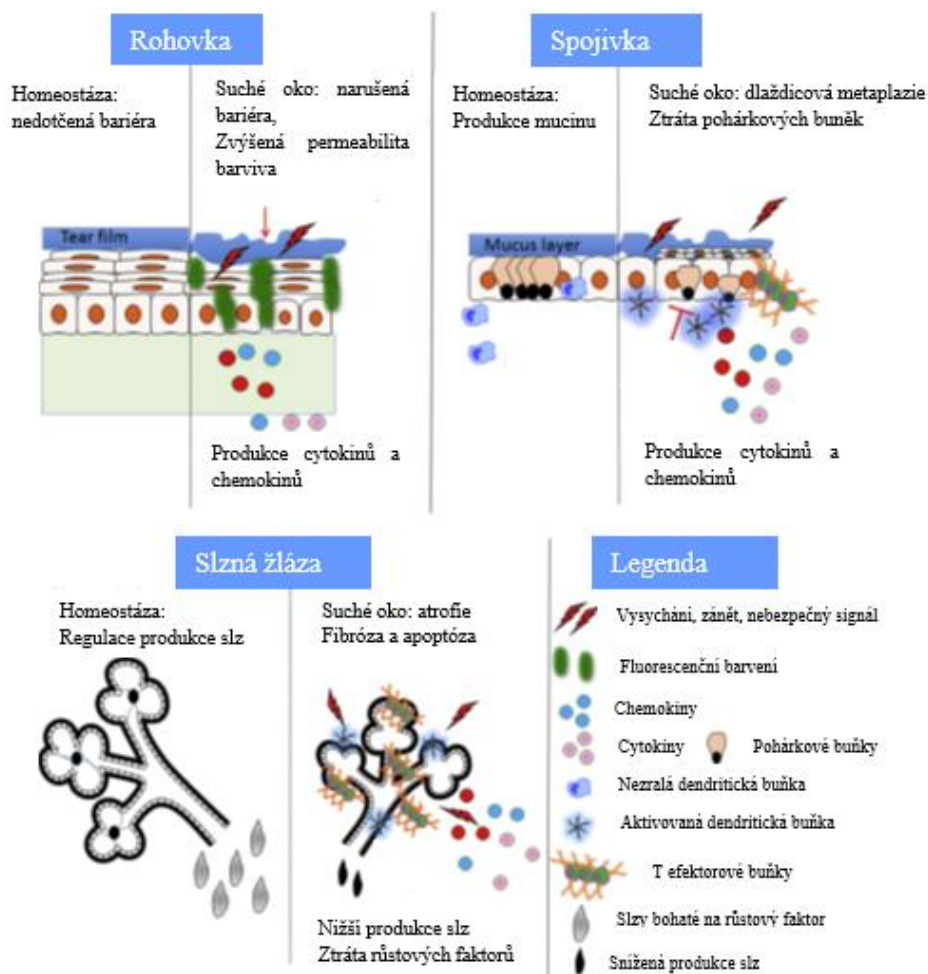
MGD se může projevit společně s přední blefaritidou. Jedním z potenciálních zdrojů zánětu jsou bakterie víček, jejichž enzymy jsou schopny změnit produkci žlázek na volné mastné kyseliny, které jsou pro tkáň dráždivé. Klinické znaky přední blefaritidy se často překrývají s DES. Opakovaná nebo přetrvávající blefaritida může způsobit DES, je tedy zásadní vyšetření víček pro správnou diagnózu. [2, 15]



**Obrázek 4.2 Ucpání meibomských žlázek [11]**

#### **4.2.4 Onemocnění slzné žlázy**

Nejčastější faktory, které způsobují dysfunkci slzné žlázy je věk a autoimunitní onemocnění (např. Sjögrenův syndrom). V obou případech bylo popsáno v slzné žláze zmnožení zánětlivých elementů. Chronický zánět vede ve tkáni slzné žlázy k apoptóze buněk, fibróze a atrofii a k poškození její funkce a také dochází k snížení sekrece slz. Zánětlivé působky a cytokiny mohou být rovněž uvolňovány na povrch oka, mohou indukovat změny rohovky a spojivky a dále tak podporovat rozvoj DES. [16]



Obrázek 4.3 Funkce a patologické změny tkání při udržování homeostázy na povrchu oka [Převzato a upraveno dle 16]

### 4.3 Prevence a léčba suchého oka

Prevence DES je obtížná, pacientům s příznaky DES se doporučuje vyhýbat prašnému a zakouřenému prostředí a klimatizovaných prostor. Vhodné je omezení pobytu před televizí či počítačem a omezit nošení kontaktních čoček. [14]

Při léčbě DES se postupuje podle příčiny a typu suchého oka. Základním prostředkem jsou preparáty typu umělých slz, které však převážně pouze mírní příznaky, ne však vyléčí. Podle typu převažující poruchy můžeme použít umělé slzy s upraveným složením (např. pro doplnění lipidové složky). Některé přípravky typu umělých slz obsahují konzervační látky (benzalkoniumchlorid, chlorhexidin nebo thiomersal), které však při dlouhodobém užívání mohou způsobit buněčnou toxicitu, proto se volí především umělé slzy bez konzervačních látek.



V případě přítomnosti onemocnění víček chronickou blefaritidou léčí pravidelnou hygienou víček, masážemi víček nebo antibiotikami. V případě snížené sekrece slz se snaží omezit odtok slz okluzí slzných punkt, nově také léky stimulující sekreci jednotlivých složek slz. U forem DES s výraznější složkou zánětu na povrchu oka se používají léky s protizánětlivým efektem (kortikoidy, nesteroidní antiflogistika NSAID či cyklosporin A). U těžkých forem DES se používá také autologní sérum pacientů. Sérum obsahuje imunoglobuliny, vitamin A, retinol, lysozym a další látky, které jsou přirozenou složkou slz. Sérum pomáhá při potlačení chronického zánětu na povrchu oka, léčbě přetrvávajících defektů epitelu rohovky, přispívá k obnovení homeostázy na povrchu oka a nezpůsobuje alergie. Nově je věnována pozornost využití tzv. biologické léčby (využití různých růstových faktorů), nebo možnému vlivu diety a různých potravinových doplňků. [14, 4, 17, 18]

## 5. Vztah diabetes mellitus se syndromem suchého oka

Diabetes mellitus (DM) je metabolické onemocnění, které je jedním z hlavních rizikových faktorů pro vznik DES. DES u diabetiků se vyskytuje v 15-33 % případů u osob starších 65 let a s přibývajícím věkem stoupá. Je o 50 % častější u žen než u mužů. [19, 4]

### 5.1 Klasifikace DM

DM je projevem hyperglykémie, která vzniká nedostatkem inzulínu, jeho nedostatečného účinku nebo kombinací obojího. Rozděluje se na DM 1. typu a 2. typu. [19]

#### 5.1.1 Diabetes mellitus 1. typu

DM 1. typu (DM1) je autoimunitní onemocnění, charakterizováno defekty B – buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, které ztrácí schopnost produkovat inzulín. Mezi rizikové faktory DM1 patří především genetická predispozice (výskyt DM v rodině) nebo vyšší věk matky. Z celkového počtu diabetiků představují pacienti s DM1 asi 5-10 %. [20, 21]

#### 5.1.2 Diabetes mellitus 2. typu

Asi 95 % diabetické populace představuje DM 2. typu (DM2). Výskyt v populaci v současné době stále stoupá a někteří mluví o pandemii 21. století. Příčinou je vystupňovaná inzulínová rezistence periferních tkání, jako jsou svaly, tuková tkáň nebo játra. Mezi hlavní rizikové faktory patří především obezita, vyšší věk (>45 let), sedavý způsob života, zvýšená hladina cholesterolu nebo zvýšený krevní tlak a výskyt v rodině. [21, 20]

## 5.2 Komplikace diabetes mellitus

Komplikace DM mohou být akutní (hyperglykemická ketoacidosa, hypoglykemické koma) a chronické. Mezi nejzávažnější chronické komplikace patří komplikace cévní, které se dále dělí na makroangiopatické a mikroangiopatické. [22, 26]

### 5.2.1 Makroangiopatické komplikace

Podkladem makroangiopatických komplikací jsou aterosklerotické změny větších tepen, které jsou výraznější u diabetických pacientů než u nediabetiků. Tyto změny se mohou projevit jako ateroskleróza mozkových tepen, ischemická choroba srdeční nebo ischemická choroba tepen dolních končetin. [23]

Makrovaskulární komplikace se výrazně podílejí na vyšší morbiditě i mortalitě u pacientů s DM. Je proto velmi důležité onemocnění včas diagnostikovat pomocí anamnézy, klinického a laboratorního vyšetření a adekvátně léčit. [22]

Incidence ischemických mozkových příhod je až 3 – 5x vyšší, incidence ischemické choroby srdeční 2 – 4x vyšší u pacientů s DM oproti nediabetické populaci. Ischemická choroba tepen dolních končetin spolu s rozvojem diabetické neuropatie zvyšuje riziko vzniku tzv. „diabetické nohy“ s nebezpečím nutnosti amputace. Je tedy důležité riziko včas odhalit a poučit pacienta o dodržování preventivních opatření, aby se amputaci předešlo. [23, 22]

## 5.2.2 Mikroangiopatické komplikace

Podkladem mikroangiopatických komplikací je poškození drobných cév. Mezi tyto komplikace se řadí především diabetická nefropatie, neuropatie a retinopatie. Není podmínkou, že se všechny tyto patologie projeví u všech diabetiků. [23]

### 1. Diabetická nefropatie

Diabetická nefropatie patří v rozvinutých zemích k nejčastějšímu důvodu zařazení pacienta do programu náhrady funkce ledvin. Klinicky se projevuje rozvojem proteinurie s následným postupným poklesem ledvinných funkcí. Často je doprovázena hypertenzí, která zhoršuje proteinurii a zrychluje progresi nefropatie. [22, 24, 26]

### 2. Diabetická neuropatie

Diabetická neuropatie postihuje somatické i autonomní vlákna periferního nervového systému. Důsledkem je narušená regulace a poškození řady orgánů jako je kardiovaskulární systém (riziko infarktu myokardu), gastrointestinální systém (zhoršení vyprazdňování žlučníku a žaludku), urogenitálním systému (zhoršení vyprazdňování močového měchýře, riziko infekce), erektilní dysfunkce, zhoršené hojení ran. [24]

Nervová vlákna hrají důležitou úlohu také při normální funkci rohovky a celistvosti LFU. Patologické hodnoty glykemie způsobují poškození nervových vláken, nejen inervující rohovku, ale i slznou žlázu. Poškození inervace rohovky způsobuje snížení citlivosti rohovky a poruchu inervace slzné žlázy vedoucí ke snížení sekrece slz. Kvůli poškození nervových vláken může zároveň paradoxně ubývat subjektivních příznaků DES. U pacientů s pokročilým stádiem diabetické neuropatie hrozí, že mohou nastat i vážná poškození a defekty rohovky jen s minimem subjektivních příznaků. [4, 21]

### 3. Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie je nejčastější příčinou slepoty ve vyspělých zemích. Na základě sítnicových změn se diabetická retinopatie (DR) dělí na neproliferativní (NPDR) a proliferativní (PDR). [23, 25]

Neproliferativní DR (NPDR) lze rozdělit na lehkou, střední a těžkou formu. Pacient nemusí mít při DR žádné potíže. Zhoršování vize může nastat až při velmi pokročilém nálezu proliferativní DR (PDR), která může končit slepotou. Cílem současné léčby je stabilizovat onemocnění a předejít dalšímu poklesu zrakové ostrosti. [24, 25]

## 5.3 Diabetes mellitus a suché oko

Jak již bylo zmíněno výše, v regulaci sekrece slz, utváření slzného filmu a udržení homeostázy povrchu oka hraje důležitou roli tzv. LFU. Účinky hyperglykemie na některou ze složek LFU mohou být přenášeny přes neurální spojení do celého systému, která vedou k nadměrné ztrátě slz nebo nedostatku slzné produkce, abnormalitám při mrkání nebo změnám ve složení slzného filmu. Příznaky DES byly častější u pacientů s vyšší hladinou glykovaného hemoglobinu. Vyšší hladina glykovaného hemoglobinu je indikátorem špatné kompenzace onemocnění. [4]

### 5.3.1 Změny povrchu oka

Je známo, že DM je spojen s abnormálním hojením ran. To je patrné rovněž v případě poškození rohovky a povrchu oka. U pacientů s DM se častěji vyskytují epiteliální abnormality rohovky a spojivky. Pacienti jsou náchylnější ke vzniku defektů rohovky v podobě tečkovité keratopatie, větší epiteliálních defektů a recidivujících erosií až ulcerací. [27, 4]

Na rozvoji těchto změn se podílejí změny hladin zánětlivých mediátorů a látek regulujících proliferaci a hojení epitelových buněk (např. IGF-1 - inzulinu podobný růstový faktor). Rovněž modifikace proteinů a molekul extracelulární matrix za přítomnosti vyšších hladin glykemie a změněné vlastnosti těchto tzv. glykovaných molekul hrají úlohu ve změněné funkci mezibuněčné matrix a buněčné signalizaci. U pacientů s DM byly popsány nepravidelnosti a ztluštění bazální membrány epitelu rohovky. [27, 28]

Pacienti s DM jsou také náchylnější k infekcím. Z hlediska vývoje DES je riziková především přítomnost chronické blefaritidy. Vedle toho byly popsány u pacientů

s dlouhotrvajícím DM změny spojivkových cév, které korespondují s rozvojem diabetické retinopatie. [28]

### **5.3.2 Abnormality tvorby a složení slz**

Změny v sekreci a složení slz jsou dalším významným rizikovým faktorem při vzniku DES a poškození povrchu oka u pacientů s DM. U pacientů s DM bylo popsáno snížení tloušťky lipidové vrstvy, změnám složení mucinu, snížení stability slzného filmu i snížení množství secernovaných slz. [4]

#### **Snížená sekrece slz slznou žlázou**

Významným faktorem v patogenezi těchto změn je aktivace polyolové cesty při metabolizování zvýšené hladiny glukózy. Zvýšená hladina glukózy v krvi vyvolá aktivaci aldózreduktázy, která konvertuje glukózu na sorbitol. Nashromážděním sorbitolu v buňkách vede k buněčnému edému a dysfunkci, která nakonec způsobí poškození struktury slzné žlázy a způsobuje snížení sekrece slz. Vedle toho se uplatňuje i poškození cévního zásobení slzné žlázy, změny vazebných míst pro regulující hormony a poškození aferentních i eferentních nervových vláken v důsledku změn souvisejících s hyperglykemií. [4, 21]

#### **Snížená sekrece mucinu**

Na očním povrchu se nachází různé druhy mucinu (přibližně 7-8 druhů) buď jako povrchově vázané nebo jako součást slzného filmu. Povrchově vázané vysokomolekulární glykosylované muciny tvoří tzv. glykokalyx, který chrání povrch oka před patogeny a udržuje povrch hydrofilní. Muciny uvolňované do slzného filmu se podílejí na správné funkci slzného filmu a lubrikaci povrchu oka. Na produkci mucinu se významně podílejí pohárkové buňky spojivky. DM způsobuje poškození rohovkového a spojivkového epitelu, vedoucí k redukci počtu pohárkových buněk, snížení produkce mucinu a hydrofilně povrchu oka, což způsobuje nestabilitu slzného filmu. [4, 29]

#### **Narušení lipidové vrstvy slzného filmu**

Při DM může dojít k porušení regulace funkce meibomských žlázek. Významnou roli v tomto procesu může hrát přítomnost chronické blefaritidy, jak již bylo zmíněno výše. [28]

## **5.4 Prevence a léčebné režimy DM související se syndromem suchého oka**

Principy léčby DES u diabetických pacientů se neliší od pacientů DES bez DM. Nejčastěji se podávají umělé slzy. U pacientů s kombinací DM a DES jsou defekty epitelu rohovky a další vedlejší účinky související s nežádoucími efekty lokálně podávaných léků častější než u pacientů s DES bez DM, proto je důležité snížit rizika nežádoucích účinků veškerých podávaných léků. Vhodné jsou umělé slzy bez konzervačních látek, pro zamezení toxického efektu konzervačních složek na povrchu oka. Léky s protizánětlivým účinkem je nutné užívat s rozvahou. Některé léky kromě obsahu konzervantů mají často řadu dalších možných nežádoucích efektů. Např. lokální kortikosteroidy potlačením zánětlivé reakce zabraňují poškození epitelu rohovky a zhoršování příznaků suchého oka, ale zvyšují citlivost povrchu oka k bakteriálním a plísňovým infekcím. Dochází také k zvýšenému riziku vzniku katarakty nebo zvýšení nitroočního tlaku a způsobit rozvoj glaukomu. Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) mohou snižovat citlivost rohovky a zvyšovat aktivitu některých látek způsobujících degradaci rohovky. Proto jsou u pacientů s DM vhodné častější kontroly průběhu a efektu léčby. [4, 17, 18]

## **5.5 Cíle**

Cílem práce bylo zhodnotit stav slzného filmu a povrchu oka u pacientů s diabetes mellitus 1. typu, srovnat nálezy u pacientů ve vztahu k stupni diabetické retinopatie a výsledky dále porovnat s nálezy u zdravých dobrovolníků.

### **5.5.1 Hypotéza**

Progrese nálezu na sítnici (stupně diabetické retinopatie) zvyšuje u pacientů s DM1 i riziko vzniku poruchy citlivosti rohovky a progrese známek syndromu suchého oka.

## 6. Použité metody

K vyšetření slzného filmu byli využity metody dle doporučení TFOS DEWS pro klinickou diagnostiku DES: měření osmolarity slz, barvení povrchu oka s fluoresceinem, FBUT a hodnocení subjektivních příznaků pomocí dotazníku OSDI. [15] Dále byla též vyšetřena citlivost rohovky a Schirmerův test. U části souboru byl též odebrán vzorek povrchových buněk spojivky pomocí metody impresní cytologie a hodnocena denzita pohárkových buněk (počet buněk na  $\text{mm}^2$ ).

Studie byla schválena Etickou komisí FN Motol. Všichni jedinci zařazení do studie byli podrobně informováni o průběhu vyšetření a podepsali informovaný souhlas viz. Příloha A.

### 6.1 Přístrojové a materiálové vybavení

#### Osmolarita slz

K měření osmolarity slz byl použit přístroj TearLab (TearLab Corp, San Diego, California, USA). Přístroj pracuje na základě změny elektrické vodivosti kapalin v závislosti na jejich iontovém složení. Pokud dojde ke změně složení a koncentrace iontů v slzách, změní se i elektrická vodivost. [30]

Měření spočívalo v přiložení jednorázového čipu a odebrání malého vzorku slz (50 nl) z dolního slzného menisku pacienta. [15]

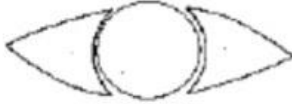



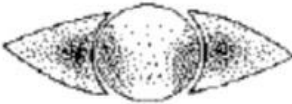


Obrázek 6.1 TearLab [31]

#### Barvení oka

Barvení se používá k detekci poškození povrchu oka. K detekci bylo použito barvivo fluorescein, které barví degenerované nebo mrtvé buňky epitelu rohovky a dokáže odhalit

přítomné defekty. Barvení povrchu oka fluoresceinem bylo hodnoceno dle oxfordského schématu pro rohovku na stupnici 0-5. Defekty byly pozorovány na štěrbinové lampě s použitím kobaltového světla. [30, 32]

	Panel	Grade	Rozsah barvení
A		0	Žádné
B		I	Minimální
C		II	Mírné
D		III	Střední
E		IV	Výrazné
>E		V	Maximální

**Obrázek 6.2** Oxfordské schéma hodnocení rozsahu barvení rohovky a bulbární spojivky [32]

### **FBUT (break – up time s fluoresceinem)**

Při FBUT se hodnotí doba od mrknutí do roztržení slzného filmu. Pacientovi byl aplikován do oka fluorescein a pacient byl požádán, aby třikrát zamrkal. Slzný film byl následně pozorován štěrbinovou lampou za použití kobaltového světla. Po mrknutí byl měřen čas, kdy došlo k roztržení slzného filmu. [15, 30] Pokud byl měřen čas delší než 11 sekund, byla zaznamenána hodnota 12 sekund.

### **Schirmerův test I**

Schirmerův test I (bez anestezie) poskytuje odhad produkce slz pomocí filtračních papírků, o délce 35 mm a šířce 5 mm. Papírky jsme vkládaly temporálně za okraj spodního víčka. Po 5 minutách jsme papírky odebraly z víček a hodnotili jsme nasáknutí filtračního papírku. [15, 14]

### **Aesthesiometrie**



Pro měření citlivosti rohovky byl použit ruční Cochet-Bonnetův aesthesiometr, který obsahuje tenké, zatahovací nylonové vlákno. Vlákno je na počátku testu vytaženo na 6 cm a koncem vlákna jsme se dotýkali povrchu rohovky. Vlákno bylo postupně po 0,5 mm zkracováno, dokud pacient jeho kontakt neucítil. Konečná délka vlákna byla zaznamenána. [33, 15]



Obrázek 6.3 Cochet-Bonnetův aesthesiometr [33]

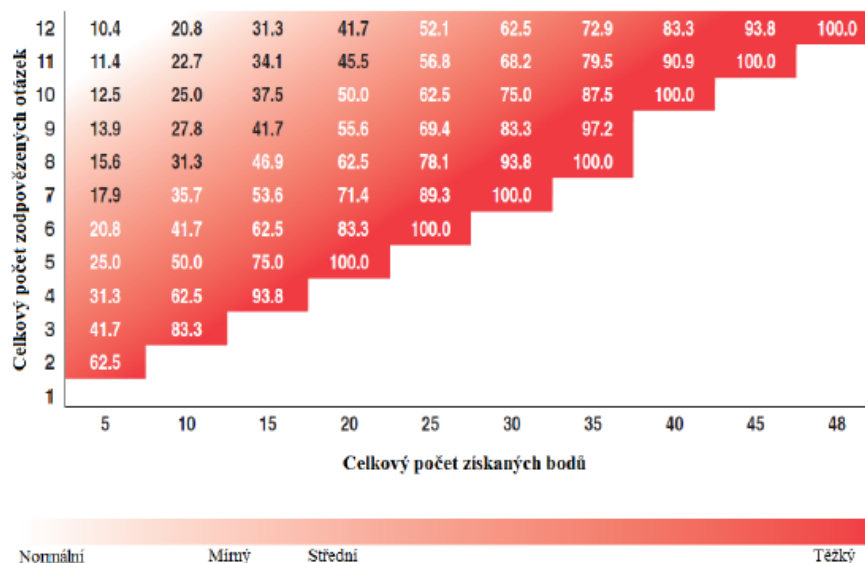
### Dotazník OSDI (Ocular Surface Disease Index)

Subjektivní příznaky byly sledovány pomocí dotazníků OSDI (Ocular Surface Disease Index – viz Příloha B), který obsahuje 12 otázek, rozdělených do tří bloků, které se týkají poruchy vidění (rozmazané a neostře vidění) nebo zrakových funkcí (problémy se čtením, při noční jízdě autem nebo při práci na počítači) během posledního týdne. [15]

Odpovědi byli vyhodnoceny bodově a výsledná hodnota vypočtena dle následujícího vzorce:

$$\text{OSDI hodnocení} = \frac{\text{součet všech bodů} \times 25}{\text{počet zodpovězených otázek}} \quad 6.1$$

Hodnota OSDI se hodnotila na stupnici od 1 do 100, přičemž čím vyšší byla hodnota, tím vážnější obtíže suchého oka. Suché oko lze podle tohoto hodnocení třídit na normální, mírnou, střední a těžkou formu syndromu. [34]

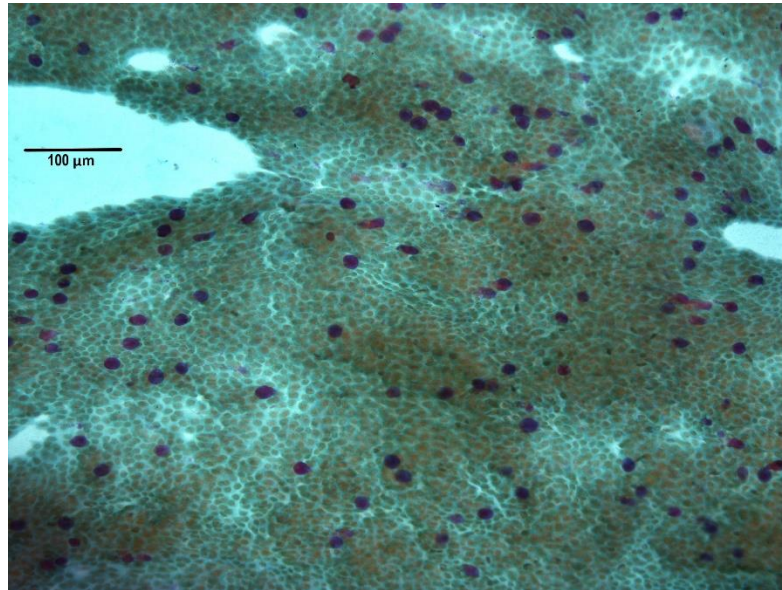


Obrázek 6.4 Vyhodnocení OSDI dotazníku [34]

### Impresní cytologie

Další částí výzkumu v mé práci bylo vyhodnocení odebraných vzorků pomocí metody impresní cytologie. Pomocí této metody byla hodnocena hustota pohárkových buněk a známky skvamózní metaplasie epitelových buněk spojivky. Vzorky byly odebrány z horního temporálního kvadrantu spojivky od 10 DM1 pacientů a 6 dobrovolníků. Tato technika se provádí sběrem buněk pomocí filtračních papírků z acetátcelulózy. Papírky byly přiloženy na oko po dobu dvou až pěti sekund. Následně byly vzorky fixovány a obarveny. [15, 30]

Vzorky byli zpracovány v Ústavu histologie a embryologie 2. LF Univerzity Karlovy. Finální preparáty byly nasnímány pomocí mikroskopu s fotoaparátem (objektiv 20x) a následně hodnoceny pomocí softwaru pro analýzu obrazu (NIS-Elements, laboratory Imaging, ČR). Výsledkem bylo vyjádření počtu pohárkových buněk na mm<sup>2</sup>.



**Obrázek 6.5** Otisk povrchových epitelových a pohárkových buněk spojivky (pohárkové buňky zbarveny fialově)

### Statistická analýza

Statistické hodnocení bylo provedeno pomocí softwaru IBM SPSS v.23. Výsledky jsou uváděny jako průměr  $\pm$  směrodatná odchylka. Normalita dat byla zhodnocena pomocí testu na normalitu (Shapiro-Wilk), v případě parametrického rozložení dat byla dále k analýze použita metoda ANOVA (věk) a v případě neparametrického rozdělení dat (Kruskal-Wallis test). Za statisticky významnou hladinu byla považována hodnota  $p \leq 0,05$ .

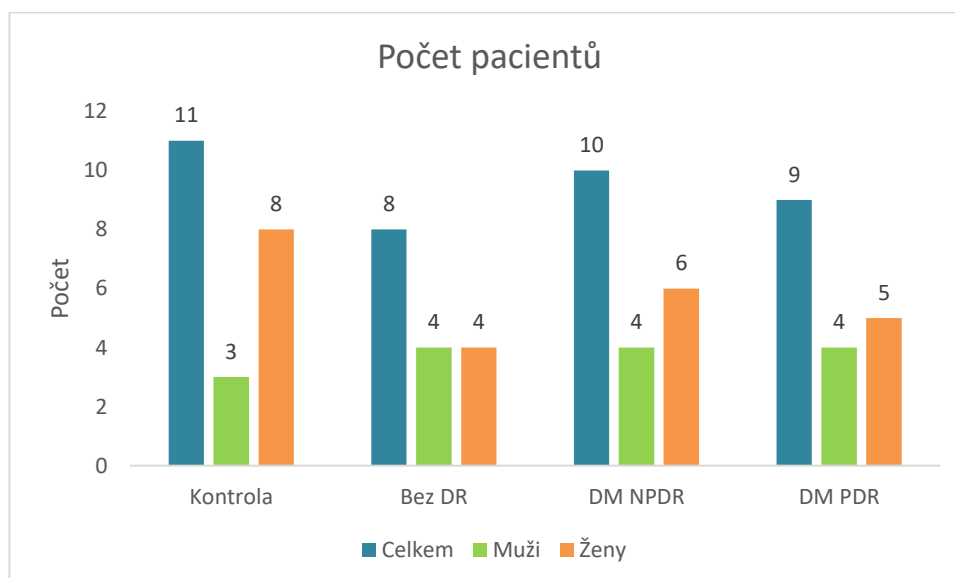
## 7. Experimentální část

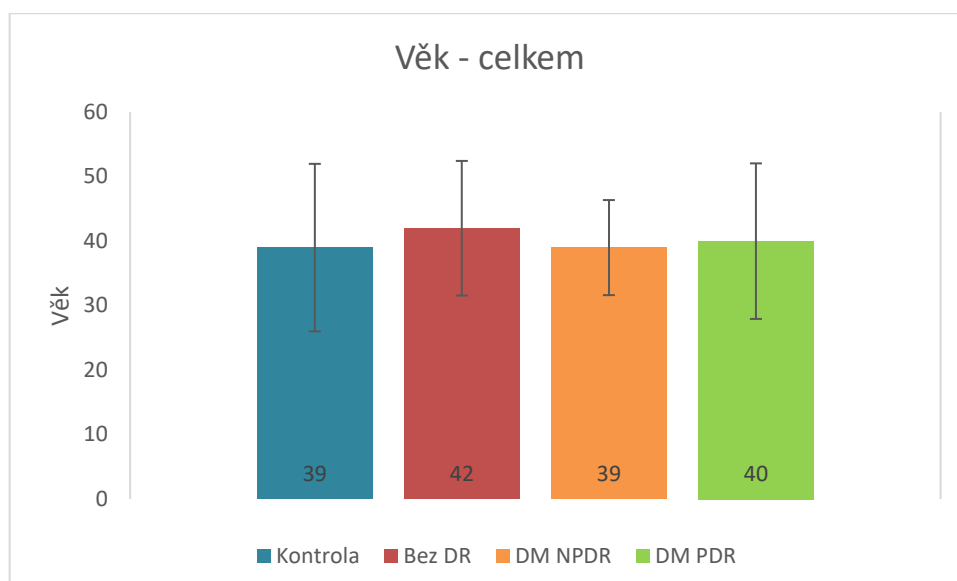
V rámci experimentální části byl vyšetřen soubor pacientů s DM1 a soubor zdravých dobrovolníků. Vyšetření probíhala ve Fakultní nemocnici v Motole v Praze, pod vedením mé vedoucí práce, MUDr. Gabriely Mahelkové, PhD. Celkově bylo vyšetřeno a mezi sebou porovnáno 38 pacientů. Z toho 11 dobrovolných kontrol, 8 pacientů s DM1 bez diabetické retinopatie, 10 pacientů s DM1 s neproliferativní diabetickou retinopatií a 9 DM1 pacientů s proliferativní diabetickou retinopatií, ve věku od 25 do 55 let. (viz Tabulka 7.1 a Obrázek 7.1). Průměrný věk se mezi skupinami statisticky významně nelišil ( $p = 0,9167$ ) (viz Obrázek 7.2).

Vylučujícím kritériem pro zařazení do studie bylo systémové onemocnění se známým rizikem vzniku DES (revmatologická onemocnění, systémová autoimunitní onemocnění apod.) kromě DM1. Vyloučeni byli také jedinci s chronickým očním onemocněním (např. alergický zánět spojivek), lokální oční léčbou (kromě přípravků umělých slz bez konzervantů) a nositelé kontaktních čoček.

**Tabulka 7.1:** Celkový počet pacientů a rozdělení dle věkových skupin

Pacienti	Počet			Věk	
	Celkem	Muž	Žena	Celkem	SD
Kontrola	11	3	8	39	13
Bez DR	8	4	4	42	10
DM NPDR	10	4	6	39	7
DM PDR	9	4	5	40	12



**Obrázek 7.1** Počet pacientů**Obrázek 7.2** Průměrný věk všech pacientů

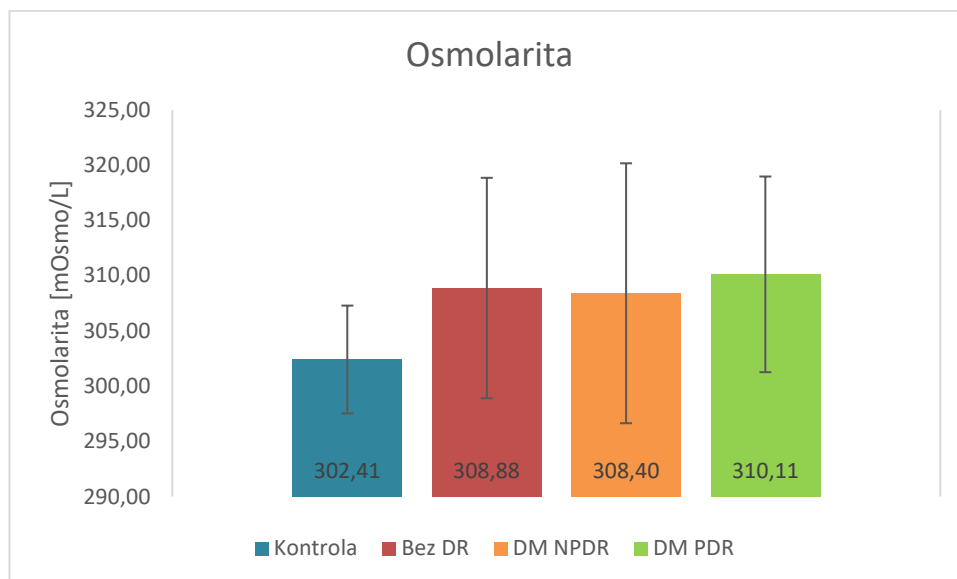
V následujících grafech jsou znázorněny výsledky použitých vyšetřovacích metod pro zhodnocení slzného filmu a povrchu oka zaznamenané jako průměrné hodnoty  $\pm$  směrodatná odchylka a výsledky dotazníku OSDI. Vyznačené úsečky uprostřed sloupců označují směrodatnou odchylku.

### Osmolarita slz

Osmolarita slz u pacientů s DM1 se nelišila od hodnot zdravých kontrol ( $p = 0,247$ ; viz Tabulka 7.2, Obrázek 7.2) Hodnota osmolarity byla nejvyšší u pacientů s PDR, ale rozdíl nedosáhl statistické významnosti.

**Tabulka 7.2:** Hodnoty pro osmolaritu slz

Pacienti	Osmo (mOsm/L)		
	Průměr	SD	Hladina významnosti
Kontrola	302,41	4,87	P = 0,247
Bez DR	308,88	9,97	
DM NPDR	308,40	11,76	
DM PDR	310,11	8,85	



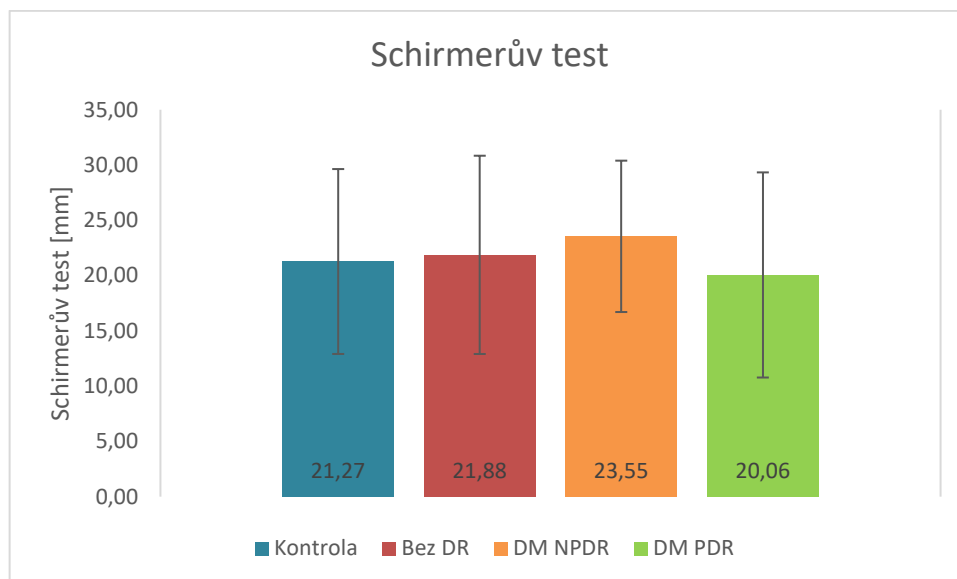
**Obrázek 7.3** Hodnoty osmolarity u zdravých kontrol, DM1 pacientů bez DR, s NPDR a PDR

### Schirmerův test

Hodnoty Schirmerova testu se mezi skupinou zdravých kontrol a skupinami pacientů s DM nelišili ( $p = 0,889$ ). (viz Tabulka 7.3, Obrázek 7.3).

**Tabulka 7.3:** Hodnoty pro Schirmerův test bez anestezie

Pacienti	Schirmerův test (mm)		
	Průměr	SD	Hladina významnosti
Kontrola	21,27	8,36	P = 0,889
Bez DR	21,88	8,97	
DM NPDR	23,55	6,85	
DM PDR	20,06	9,28	



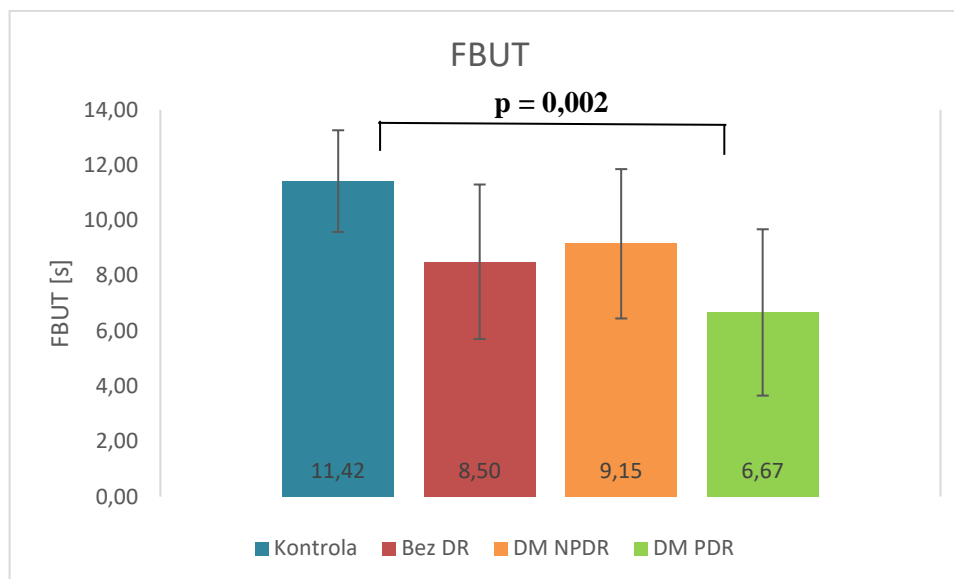
**Obrázek 7.4** Hodnoty Schirmerova testu u zdravých kontrol, DM1 pacientů bez DR, s NPDR a PDR

## FBUT

Prokázali jsme zde statisticky významný rozdíl v hodnotě FBUT mezi testovanými skupinami ( $p = 0,003$ ; viz Tabulka 7.4). FBUT byl statisticky významně nižší u pacientů s PDR oproti zdravým jedincům ( $p = 0,002$ ; viz Graf 7.4).

**Tabulka 7.4:** Hodnoty pro TBUT

Pacienti	FBUT (s)		
	Průměr	SD	Hladina významnosti
Kontrola	11,42	1,84	P = 0,003
Bez DR	8,50	2,80	
DM NPDR	9,15	2,70	
DM PDR	6,67	3,01	



**Obrázek 7.5** Hodnoty FBUT u zdravých kontrol, DM1 pacientů bez DR, s NPDR a PDR

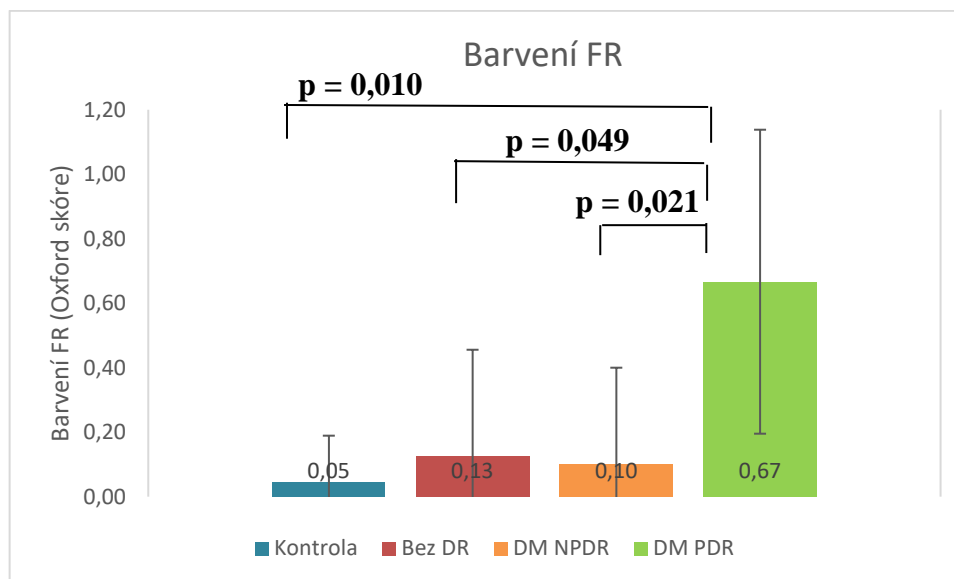
### Barvení fluoresceinem

Nejvýznamnější statistické rozdíly jsme prokázali u barvení povrchu oka ( $p = 0,005$ ). Jak je z grafu patrné, významné rozdíly se objevily hned mezi 3 porovnávanými skupinami: mezi DM PDR a kontrolami ( $p = 0,010$ ), DM PDR a DM NPDR ( $p = 0,021$ ) a DM PDR a bez DR ( $p = 0,049$ ).

**Tabulka 7.5:** Hodnoty pro barvení fluoresceinem

Pacienti	Barvení FR		
	Průměr	SD	Hladina významnosti
Kontrola	0,05	0,14	P = 0,005
Bez DR	0,13	0,33	
DM NPDR	0,10	0,30	
DM PDR	0,67	0,47	





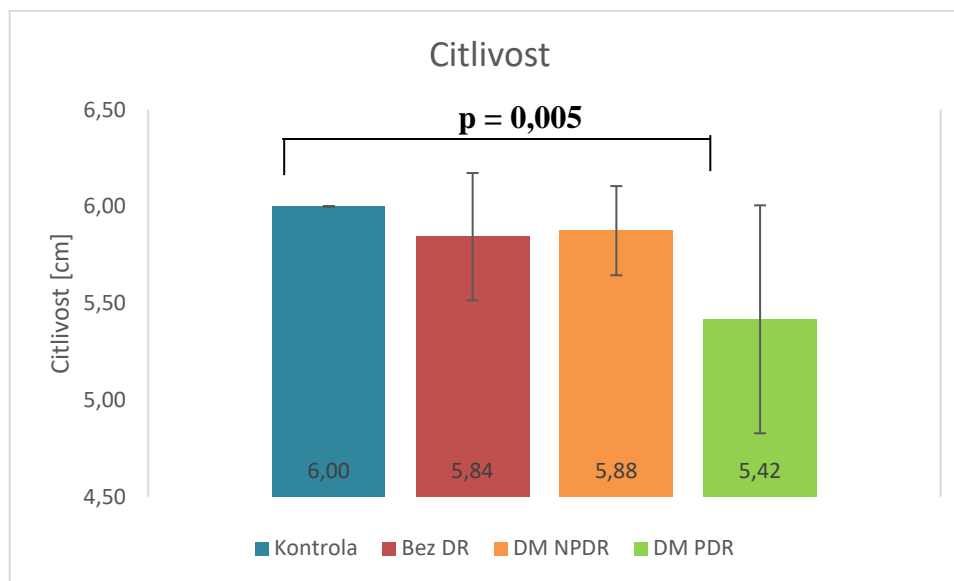
**Obrázek 7.6** Hodnoty barvení u zdravých kontrol, DM1 pacientů bez DR, s NPDR a PDR

### Citlivost rohovky

Také u citlivosti rohovky jsme prokázali statisticky významný rozdíl ( $p = 0,009$ ) mezi skupinami. Ačkoli klinicky jsme pozorovali případy se sníženou citlivostí rohovky ve všech skupinách pacientů s DM1, statisticky významný rozdíl byl pouze mezi skupinou kontrolní a skupinou PDR ( $p = 0,005$ ).

**Tabulka 7.6:** Hodnoty pro citlivost rohovky

Pacienti	Citlivost (cm)		
	Průměr	SD	Hladina významnosti
Kontrola	6,00	0,00	P = 0,009
Bez DR	5,84	0,33	
DM NPDR	5,88	0,23	
DM PDR	5,42	0,59	



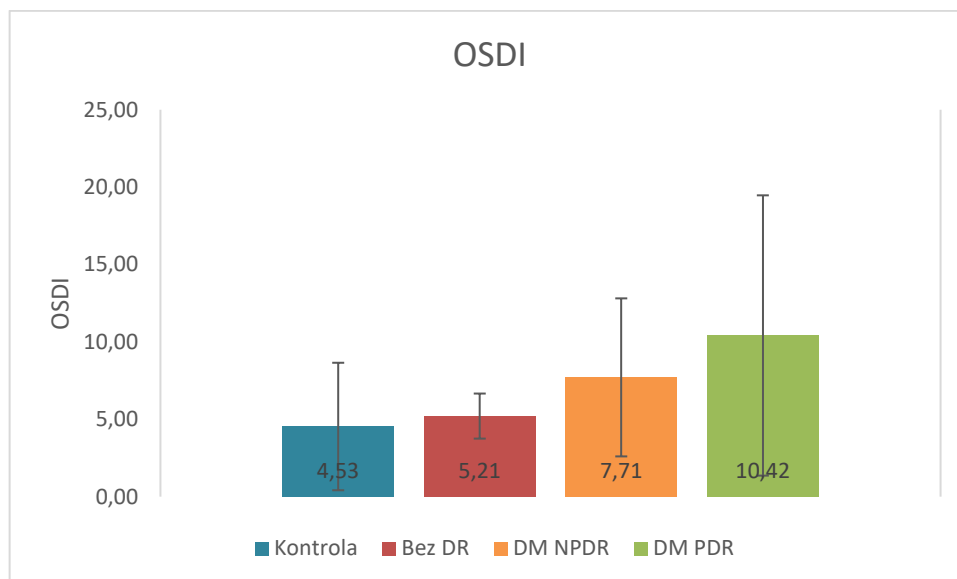
**Obrázek 7.7** Hodnoty citlivosti rohovky u zdravých kontrol, DM1 pacientů bez DR, s NPDR a PDR

## OSDI

Výsledné hodnoty dotazníku OSDI u pacientů DM1 s PDR svědčí o přítomnosti mírné formy syndromu suchého oka. Rozdíly ve výsledných hodnotách však mezi skupinami nedosáhly statistické významnosti ( $p = 0,356$ ).

**Tabulka 7.7:** Hodnoty dotazníku OSDI

Pacienti	OSDI		
	Průměr	SD	Hladina významnosti
Kontrola	4,53	4,12	P = 0,356
Bez DR	5,21	1,46	
DM NPDR	7,71	5,11	
DM PDR	10,42	9,06	



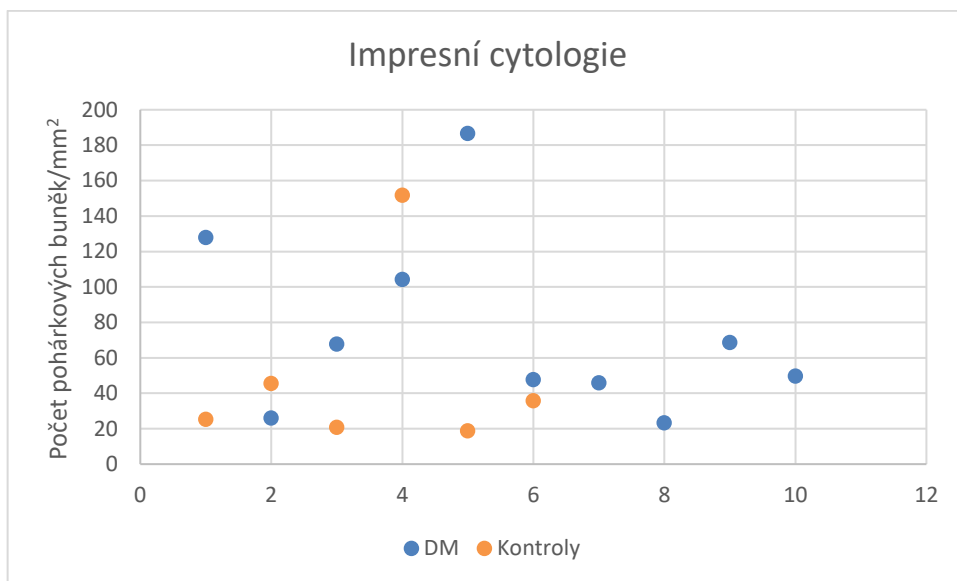
**Obrázek 7.8** Hodnoty OSDI u zdravých kontrol, DM1 pacientů bez DR, s NPDR a PDR

### Impresní cytologie

Hodnotili jsme též množství pohárkových buněk ve spojivce metodou impresní cytologie. V těchto hodnotách jsme pozorovali výrazný rozptyl hodnot, jak ve skupině pacientů s DM1, tak ve skupině zdravých jedinců. Mezi pacienty s DM1 a zdravými jedinci jsme neprokázali rozdíl ( $p = 0,3573$ ).

**Tabulka 7.8:** Hodnoty vzorků impresní cytologie

Pacienti	Impresní cytologie (buňky/mm <sup>2</sup> )		
	Průměr	SD	Hladina významnosti
Kontroly	49,62	46,60	P = 0,3573
DM	74,72	48,46	



**Obrázek 7.9** Hodnoty počtu pohárkových buněk/mm<sup>2</sup> u zdravých kontrol a pacientů s DM1

## 8. Diskuse

Je dobře známo, že diabetes mellitus způsobuje komplikace, které vedou až ke ztrátě zraku. Z novějších studií však vyplývá, že DM ovlivňuje také slzný film a povrch oka. Na základě těchto studií vznikla i má bakalářská práce.

### Osmolarita slz

V naší práci jsme neprokázali rozdíl v osmolaritě slz mezi skupinou zdravých kontrol a skupinami pacientů s DM1 s různým stupněm DR. Některé předešlé studie rozdíl v osmolaritě prokázaly (27, 35). Přesto i v našem souboru byly průměrné hodnoty u pacientů s DM1 vyšší než u kontrolních jedinců. Průměrná hodnota osmolarity u zdravých jedinců je udávána 302 mOsmo/L. Patologická hranice je nad 308 mOsmo/L pro počínající DES. [15] Průměrné hodnoty osmolarity v jednotlivých skupinách tak těmto výsledkům odpovídají.

Přesnost měření hodnot osmolarity slz může být ovlivněna řadou faktorů: nestabilita slzného filmu, delší frekvence mezi mrkáním, vlhkost vzduchu v prostředí. [15] Běžný rozptyl hodnot měření osmolarity spolu s relativně malým počtem hodnocených subjektů v našem souboru tak může být důvodem, proč jsme v našem souboru neprokázali statisticky významné rozdíly.

### Schirmerův test

V naší práci jsme neprokázali rozdíl v hodnotách Schirmerova testu mezi skupinami s DM1 a zdravými kontrolami. Fyziologická hodnota by měla být od 15 mm/5 min. [14]. Ve všech skupinách byla průměrná hodnota v mezích normy. Ovšem některé studie rozdíl prokázaly (28, 4).

Přesnost měření mohla být ovlivněna způsobem vyšetřování. Není přesně určené, zda vyšetření provádět s otevřenými nebo zavřenými očima. Podle uvedeného zdroje by při zavřených očích mělo dojít k minimalizování variability výsledků [15], avšak v uvedených studiích není řečené, jak test prováděli. Je tedy možné, že použili jiný způsob než v naší studii.

### FBUT

Jako nejcitlivější test pro rozpoznání počínající poruchy slzného filmu u pacientů s DM1 se v naší studii ukázalo vyšetření FBUT. Zjištěné snížení průměrných hodnot FBUT u pacientů s DM1 korelují s výsledky dalších studií (21, 28). Za normální hodnoty FBUT je považováno od 15 do 30 sekund. [30] Těchto výsledků dosáhla pouze skupina zdravých kontrol. Ve všech

skupinách DM pacientů byla průměrná hodnota FBUT pod 10 sekund, která jsou již považována za patologickou. [30] Výraznějších změn snížení FBUT došlo také u DM pacientů s PDR oproti NPDR, jak uvádí studie (4).

### **Citlivost rohovky**

V naší práci jsme rovněž testovali citlivost rohovky. Ve skupině zdravých kontrol nebyla citlivost rohovky snížena.

Ve všech skupinách DM1 pacientů se vyskytovaly subjekty se sníženou citlivostí rohovky. Statisticky významně snížena oproti zdravým kontrolám byla citlivost rohovky ve skupině PDR. To odpovídá předešlým studiím, ve kterých byl opakovaně pokles citlivosti rohovky u diabetických pacientů prokázán (4, 21, 27, 28, 34).

Pokles citlivosti rohovky může rovněž signalizovat rozvoj další chronické komplikace diabetu, a to diabetické neuropatie (27,28).

### **Barvení povrchu rohovky**

V naší práci jsme prokázali rozdíl v barvení povrchu oka mezi skupinou zdravých kontrol a skupinou pacientů s DM1 ve skupině PDR. Naše výsledky korespondují s předešlou studií (4), která také prokázala vyšší výskyt defektů na rohovce u DM pacientů s PDR oproti DM pacientů s NPDR. V naší studii měly změny na rohovce prokazatelné barvením 6 z 9 DM1 pacientů s PDR.

### **OSDI**

U dotazníku OSDI nebyly prokázány statisticky významné rozdíly. Výsledky většiny pacientů se pohybovaly v oblasti normálních hodnot. Přesto jak vyplývá z grafu, pacienti s DM1 s PDR se blíží hodnotám mírné formy syndromu suchého oka. Rozptyl hodnot je ovšem poměrně výrazný. Jedním z důvodů může být porušení citlivosti rohovky, kdy k poklesu dochází zejména u pacientů s DM1 s PDR. To může zároveň zkreslovat a snižovat výskyt subjektivních příznaků a maskovat příznaky suchého oka. Využití OSDI dotazníku, jako testu k odhalení příznaků suchého oka u diabetiků, tak může být omezeno a je třeba při hodnocení jeho výsledků u diabetiků toto brát v úvahu.

### **Impresní cytologie**

Dostupné studie (4, 28) prokázaly, že u pacientů s diabetem dochází k poklesu pohárkových buněk.

V naší studii jsme však rozdíl v počtu pohárkových buněk mezi zdravými kontrolami a pacienty s DM1 neprokázaly. Navíc jsme překvapivě zaznamenali velmi nízkou densitu pohárkových buněk u některých jedinců, nejen ve skupině DM1 pacientů, ale i ve skupině zdravých kontrol. V obou skupinách byl rovněž velmi vysoký rozptyl naměřených hodnot. Nejnovější studie poukazují na fakt, že velký rozptyl hodnot denzity pohárkových buněk může být poměrně častý. Autoři předpokládají, že se počet pohárkových buněk může i u jednoho jedince lišit v závislosti na místě i technice odběru. Poukazují na skutečnost, že do budoucna bude nutno upřesnit podmínky odběru. [36]

Čtyři ze šesti zdravých kontrol, u kterých jsme prokázali relativně nízkou densitu pohárkových buněk, byli zaměstnanci FN Motol. Zbylé 2 subjekty měly vyšší hodnoty: jeden byl studentem a jeden subjekt byl povoláním kadeřník. Byly publikovány studie, které prokázaly, že zaměstnanci pracujících v uzavřených budovách s klimatizací častěji trpí příznaky DES. [37]

Z toho vyplývá skutečnost, že je třeba v budoucích studiích zaznamenávat i pracovní anamnézu testovaných subjektů, protože může potencionálně ovlivnit výsledky. Hlavním limitem naší studie byl i malý počet testovaných subjektů. Výsledky je proto nutné ověřit na větších souborech.

## 9. Závěr

Kvalita slzného filmu je velmi důležitá pro dobré vidění. Je známo, že i systémová onemocnění, jako je například diabetes mellitus, může mít vliv na slzný film. Právě tato problematika byla cílem mé bakalářské práce.

V práci byly shrnuty informace o patofyziologii povrchu oka a slzného filmu. V rámci z jedné kapitoly byla popsána anatomie a fyziologie struktur, které tvoří LFU. Dále byly shrnuty současné poznatky o vzniku DES a popsán vztah s DM. Další kapitola se zabývala diabetem, jeho rozdělením a komplikacemi, které doprovází toto onemocnění.

V experimentální části byl zhodnocen vliv DM na slzný film a na povrch oka. Zabývali jsme se komplexním vyšetřením slzného filmu u pacientů s DM, dle doporučení TFOS DEWS pro klinické využití. Sledovali jsme osmolaritu slz, množství slz, stabilitu slzného filmu po obarvení fluoresceinu (FBUT), barvení povrchu oka a citlivosti rohovky. Byly sledovány též subjektivní potíže každého pacienta (pomocí dotazníku OSDI). Souběžně byli obdobně vyšetřeni zdraví dobrovolníci a výsledky statisticky vyhodnoceny. U části souboru byly rovněž odebrány vzorky spojivky pomocí metody impresní cytologie a srovnány nálezy pacientů s DM a zdravých dobrovolníků.

Naše výsledky potvrzují hypotézu, že progresse nálezu na sítnici (stupně diabetické retinopatie) zvyšuje u pacientů s DM1 i riziko vzniku poruchy citlivosti rohovky a progresse známek syndromu suchého oka.

Přestože ne všechny rozdíly dosáhly hladiny statistické významnosti, klinické známky poruchy homeostázy povrchu oka a slzného oka jsme zaznamenali prakticky ve všech sledovaných parametrech a ve všech skupinách DM1 pacientů. Míra postižení byla nejvyšší u pacientů s PDR. Fakt, že šlo pouze o mírné formy postižení, může být vysvětlen skutečností, že všichni pacienti byli na terapii CSII, a tak lze předpokládat dobrou kompenzaci nemoci. Limitem naší studie je rovněž malý počet vyšetřených subjektů.

Závěrem je nutno zdůraznit, že pacient s diabetem může pociťovat i přes objektivně zjištělé výrazné změny povrchu oka a narušenou kvalitu slzného filmu, kvůli souběžně snížené citlivosti rohovky, jen minimum subjektivních obtíží. Toto je nutno brát v úvahu například při aplikaci a nošení kontaktních čoček, abychom předešli závažnému poškození povrchu oka a následnému trvalému poškození zraku. Abychom zabránili závažným



komplikacím, je proto velmi důležité z hlediska práce optometristy zjišťovat výskyt tohoto onemocnění u každého z klientů před refrakcí či aplikací kontaktních čoček a dbát důsledně na prevenci

## Seznam použité literatury

- [1] STERN, Michael E, Jianping GAO, Karyn F SIEMASKO, Roger W BEUERMAN a Stephen C PFLUGFELDER. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res* [online]. 2004, **78**, 409-416 [cit. 2018-01-10]. DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.003. ISBN 10.1016/j.exer.2003.09.003. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014483503002586>
- [2] BRON, Anthony J., Cintia S. DE PAIVA, Sunil K. CHAUHAN, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *The Ocular Surface* [online]. 2017, **15**(3), 438-510 [cit. 2017-11-22]. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.011. ISSN 15420124. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012417301349>
- [3] Dry Eye Disease: Pathophysiology, Classification, and Diagnosis. *AJMC* [online]. 2008, **2008**(14), 79-87 [cit. 2017-11-17]. Dostupné z: <http://www.ajmc.com/journals/supplement/2008/2008-04-vol14-n3suppl/apr08-3141ps079-s087?p=1>
- [4] ZHANG, Xinyuan, Lin ZHAO, Shijing DENG, Xuguang SUN a Ningli WANG. Dry Eye Syndrome in Patients with Diabetes Mellitus: Prevalence, Etiology, and Clinical Characteristics. *Journal of Ophthalmology*[online]. 2016, **2016**, 1-7 [cit. 2017-12-06]. DOI: 10.1155/2016/8201053. ISSN 2090-004x. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/joph/2016/8201053/>
- [5] SYNEK, Svatopluk a Šárka SKORKOVSKÁ. *Fyziologie oka a vidění*. 2. vydání. Praha: Grada Publishing, 2014. ISBN 978-80-247-3992-2.
- [6] VLKOVÁ, Eva, Šárka PITROVÁ a František VLK. *Lexikon očního lékařství: výkladový ilustrovaný slovník*. Brno: František Vlk, 2008. ISBN 978-80-239-8906-9.
- [7] KUČHYNKA, Pavel. *Oční lékařství*. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1163-8.
- [8] Řez lid. rohovkou. In: *WikiSkripta* [online]. 2009 [cit. 2018-01-10]. Dostupné z: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rez\\_lid\\_rohovkou.gif](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rez_lid_rohovkou.gif)
- [9] ROZSÍVAL, Pavel. *Oční lékařství*. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-726-2404-0.
- [10] BÁBKOVÁ, Barbora a Klára MAREŠOVÁ. Nemoci slzného aparátu. *Pediatric pro praxi* [online]. 2007, **8**(5), 281-283 [cit. 2017-11-11]. Dostupné z: <https://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2007/05/06.pdf>
- [11] ANTON, Milan. Význam slzného filmu pro oko. *Česká oční optika* [online]. 2008, **49**(1), 100-101 [cit. 2017-11-15]. ISSN 1211-233X. Dostupné z: [http://www.4oci.cz/dokumenty/pdf/4oci\\_2008\\_01.pdf](http://www.4oci.cz/dokumenty/pdf/4oci_2008_01.pdf)
- [12] BRŮNOVÁ, Blanka. Role mucinové vrstvy při potížích se suchým okem. *Česká oční optika* [online]. 2015, **56**(2/2015), 18-21 [cit. 2017-11-15]. ISSN 1211-233X. Dostupné z: [http://www.4oci.cz/dokumenty/pdf/4oci\\_2015\\_02.pdf](http://www.4oci.cz/dokumenty/pdf/4oci_2015_02.pdf)
- [13] CRAIG, Jennifer P., Kelly K. NICHOLS, Esen K. AKPEK, Barbara a DUA. TFOS DEWS II - Definition and Classification. *The Ocular Surface* [online]. 2017, **15**(3), 276-283 [cit. 2017-11-22]. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.008. ISSN 15420124. Dostupné z: [http://tfosdewsreport.org/report-definition\\_and\\_classification/48\\_36/en/](http://tfosdewsreport.org/report-definition_and_classification/48_36/en/)

- [14] ŠTROFOVÁ, Helena. Novinky v léčbě suchého oka. *Klinická farmakologie* [online]. 2015, **29**(1), 35-38 [cit. 2017-11-22]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2015/01/09.pdf>
- [15] WOLFFSOHN, James S., Reiko ARITA, Robin CHALMERS, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The Ocular Surface* [online]. 2017, **15**(3), 539-574 [cit. 2017-11-24]. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.001. ISSN 15420124. Dostupné z: <file:///H:/Literatura%20BP/DEWS%20II%20Diagnostic%20methodology.pdf>
- [16] PFLUGFELDER, Stephen C. a Cintia S. DE PAIVA. The Pathophysiology of Dry Eye Disease. *Ophthalmology*[online]. 2017, **124**(11), S4-S13 [cit. 2018-01-09]. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.07.010. ISSN 01616420. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642017305808>
- [17] JONES, Lyndon, Laura E. DOWNIE, Donald KORB, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The Ocular Surface* [online]. 2017, **15**(3), 575-628 [cit. 2018-01-05]. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.006. ISSN 15420124. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012417301143>
- [18] ASBELL, Penny A. a Michael A. LEMP. *Dry Eye Disease: the clinician's guide to diagnosis and treatment*. New York: Thieme, 2006. ISBN 978-1-58890-412-6.
- [19] Diabetes Mellitus. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2017 [cit. 2017-12-06]. Dostupné z: [http://www.wikiskripta.eu/w/Diabetes\\_mellitus](http://www.wikiskripta.eu/w/Diabetes_mellitus)
- [20] PERUŠIČOVÁ, Jindra. *Diabetes mellitus v kostce*. 2. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, 2016. Současná diabetologie. ISBN 978-80-7345-478-4.
- [21] MARKOULLI, Maria, Judith FLANAGAN, Shyam Sunder TUMMANAPALLI, Jenny WU a Mark WILLCOX. The impact of diabetes on corneal nerve morphology and ocular surface integrity. *The Ocular Surface*[online]. 2017, , - [cit. 2017-12-30]. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.10.006. ISSN 15420124. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012417300162>
- [22] SOSNA, Tomáš, Petr BOUČEK a Ivan FIŠER. *Diabetická retinopatie: diagnostika, prevence a léčba*. Praha: Jirí Cendelín, 2001.
- [23] MOTTL, Roman. Diabetes mellitus s vaskulárními komplikacemi. *Interní medicína pro praxi*. 2001, 2001(12), 559-563.
- [24] ANDĚL, Michal, Ludmila BRUNEROVÁ, Jan NOVÁK, Marcela HAŠPICOVÁ a Ludmila TREŠLOVÁ. Diabetes mellitus: současný pohled na patogenezi, klasifikaci a léčbu. *Neurologie pro praxi*. 2007, **2007**(1), 49-54.
- [25] SOSNA, Tomáš. Diabetická retinopatie. *Medicína pro praxi* [online]. 2009, **6**(5), 270-275 [cit. 2018-04-05]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2009/05/11.pdf>
- [26] FORBES, Josephine M. a Mark E. COOPER. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiological Reviews*. 2013, **93**(1), 137-188. DOI: 10.1152/physrev.00045.2011. ISSN 0031-9333. Dostupné také z: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00045.2011>
- [27] SHIH, K Co, K S-L LAM a L TONG. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Nature* [online]. 2017, **7**(3), e251 [cit. 2017-12-30].

- DOI: 10.1038/nutd.2017.4. ISSN 2044-4052. Dostupné z:  
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nutd.2017.4>
- [28] MISRA, Stuti L, Geoffrey D BRAATVEDT a Dipika V PATEL. Impact of diabetes mellitus on the ocular surface. *Clinical & Experimental Ophthalmology* [online]. 2016, **44**(4), 278-288 [cit. 2017-12-30]. DOI: 10.1111/ceo.12690. ISSN 14426404. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/ceo.12690>
- [29] ABLAMOWICZ, Anna F. a Jason J. NICHOLS. Ocular Surface Membrane-Associated Mucins. *The Ocular Surface* [online]. 2016, **14**(3), 331-341 [cit. 2018-01-02]. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.03.003. ISSN 15420124. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012416300301>
- [30] MIKOLÁŠOVÁ, Martina. Metody vyšetřování slzného filmu. *Česká oční optika* [online]. 2015, **56**(4), 16-19 [cit. 2017-11-24]. ISSN 1211-233X. Dostupné z: [http://www.4oci.cz/dokumenty/pdf/4oci\\_2015\\_04.pdf](http://www.4oci.cz/dokumenty/pdf/4oci_2015_04.pdf)
- [31] TearLab. In: *TearLab* [online]. San Diego [cit. 2018-01-10]. Dostupné z: <https://www.tearlab.com/>
- [32] BRON, J., M. ABELSON a G. OUSLER. Methodologies to Diagnose and Monitor Dry Eye Disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *The Ocular Surface*. 2007, **5**(2), 108-152.
- [33] Corneal Esthesiometry. *Eye Wiki* [online]. 2015 [cit. 2017-12-23]. Dostupné z: [http://eyewiki.aao.org/Corneal\\_Esthesiometry](http://eyewiki.aao.org/Corneal_Esthesiometry)
- [34] SCHIFFMAN, RM., CHRISTIANSON, MD., JACOBSEN, G., HIRSCH, JD. a REIS, BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118:615-621.
- [35] LJUBIMOV, Alexander V. Diabetic complications in the cornea. *Vision Research* [online]. 2017, **139**, 138-152 [cit. 2018-05-11]. DOI: 10.1016/j.visres.2017.03.002. ISSN 00426989. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0042698917300470>
- [36] DOUGHTY, Michael J. Goblet Cells of the Normal Human Bulbar Conjunctiva and Their Assessment by Impression Cytology Sampling. *The Ocular Surface* [online]. 2012, **10**(3), 149-169 [cit. 2018-05-15]. DOI: 10.1016/j.jtos.2012.05.001. ISSN 15420124. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542012412000900>
- [37] RIOS, José Luiz de Magalhães, José Laerte BOECHAT, Adriana GIODA, Celeste Yara dos SANTOS, Francisco Radler de AQUINO NETO a José Roberto LAPA E SILVA. Symptoms prevalence among office workers of a sealed versus a non-sealed building: Associations to indoor air quality. *Environment International* [online]. 2009, **35**(8), 1136-1141 [cit. 2018-05-15]. DOI: 10.1016/j.envint.2009.07.005. ISSN 01604120. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0160412009001548>

## Seznam zkratek

### Seznam zkratek

---

Zkratka	Význam
LFU	Slzná funkční jednotka ( <i>Lacrimal Function Unit</i> )
DES	Syndrom suchého oka ( <i>Dry Eye Syndrom</i> )
EDE	Evaporativní suché oko ( <i>Evaporative Dry Eye</i> )
ADDE	Snížené množství tvorby slz u suchého oka ( <i>Aqueous-Deficient Dry Eye</i> )
MGD	Dysfunkce meibomských žláz ( <i>Meibomian Gland Dysfunction</i> )
NSAID	Nesteroidní antiflogistika
DM	Diabetes mellitus
DM1	Diabetes mellitus 1. typu
DM2	Diabetes mellitus 2. typu
DR	Diabetická retinopatie
NPDR	Neproliferativní diabetická retinopatie
PDR	Proliferativní diabetická retinopatie
FBUT	Break – up time test s použitím fluoresceinu
OSDI	Index onemocnění suchého oka ( <i>Ocular Surface Disease Index</i> )
CSII	Inzulínová pumpa ( <i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i> )

---

## Seznam obrázků

Obrázek 2.1 Slzná funkční jednotka (LFU) [Převzato a upraveno dle 2] .....	2
Obrázek 2.2 Řez rohovkou [8] .....	4
Obrázek 2.3 Anatomie slzného ústrojí [10].....	7
Obrázek 2.4 Anatomie víčka [5].....	8
Obrázek 3.1 Vrstvy slzného filmu [12] .....	10
Obrázek 3.2 Rozdělení mucinu na povrchu oka [12] .....	11
Obrázek 4.1 Klasifikace suchého oka [Převzato a upraveno dle 13] .....	13
Obrázek 4.2 Ucpání meibomských žlázek [11].....	15
Obrázek 4.3 Funkce a patologické změny tkání při udržování homeostázy na povrchu oka [Převzato a upraveno dle 16] .....	16
Obrázek 6.1 TearLab [31] .....	23
Obrázek 6.2 Oxfordské schéma hodnocení rozsahu barvení rohovky a bulbární spojivky [32] .....	24
Obrázek 6.3 Cochet-Bonnetův aesthesiometr [33].....	25
Obrázek 6.4 Vyhodnocení OSDI dotazníku [34] .....	26
Obrázek 6.5 Otisk povrchových epitelových a pohárkových buněk spojivky (pohárkové buňky zbarveny fialově) .....	27
Obrázek 7.1 Počet pacientů .....	29
Obrázek 7.2 Průměrný věk všech pacientů .....	29
Obrázek 7.3 Hodnoty osmolarity u zdravých kontrol, DM1 pacientů bez DR, s NPDR a PDR .....	30
Obrázek 7.4 Hodnoty Schirmerova testu u zdravých kontrol, DM1 pacientů bez DR, s NPDR a PDR .....	31
Obrázek 7.5 Hodnoty FBUT u zdravých kontrol, DM1 pacientů bez DR, s NPDR a PDR ....	32
Obrázek 7.6 Hodnoty barvení u zdravých kontrol, DM1 pacientů bez DR, s NPDR a PDR ..	33
Obrázek 7.7 Hodnoty citlivosti rohovky u zdravých kontrol, DM1 pacientů bez DR, s NPDR a PDR .....	34
Obrázek 7.8 Hodnoty OSDI u zdravých kontrol, DM1 pacientů bez DR, s NPDR a PDR .....	35
Obrázek 7.9 Hodnoty počtu pohárkových buněk/mm <sup>2</sup> u zdravých kontrol a pacientů s DM1	36

# Příloha A

Oční klinika dětí a dospělých

UK 2.LF a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

tel: 224432700

přednosta: Prof. MUDr. Dagmar Dotřelová, CSc., FEBO

Jméno pacienta

.....

.....

rodné číslo

## INFORMOVANÝ SOUHLAS

### pro účast ve studii "Syndrom suchého oka u pacientů s diabetes mellitus 1. typu "

Cílem studie je zhodnotit změny povrchu oka u pacientů s diabetes mellitus (DM) 1. typu. U pacientů s DM byly zjištěny změny složení slz, citlivosti povrchu oka, změny v povrchových vrstvách buněk spojivky a rohovky včetně nervové pleteně rohovky. Výsledky studie mohou v klinické praxi urychlit a zpřesnit diagnózu suchého oka a dalších komplikací DM projevujících se změnami povrchu oka a pomoci při přesnějším nastavení diagnosticko-léčebného postupu.

Získaná data budou zpracovávána anonymně pod čísly a následně budou výsledky publikovány.

Vyšetření pro účely studie zahrnuje běžné vyšetřovací postupy užívané v ambulantní oftalmologii. Bude provedeno kompletní standardní oční vyšetření zahrnující odebrání oční a celkové anamnézy, která má vztah k onemocnění oka a DM, vyšetření centrální zrakové ostrosti, vyšetření předního segmentu oka na štěrbinové lampě včetně použití vitálního barvení - fluorescein, Lissaminová zeleň, biomikroskopické vyšetření očního pozadí v rozkapání (Unitropic, Neosynephrin 10%). Vyšetření očního pozadí bude doplněno o fotografie očního pozadí.

K vyšetření rohovkové citlivosti bude použit Cochet-Bonnetův esteziometer. Jemným dotekem na povrch rohovky kalibrovaným vláknem se bude hodnotit individuální práh citlivosti rohovky.

K posouzení změn v povrchových buňkách spojivky bude použita otisková cytologie spojivky. Při odběru povrchové cytologie budou otisknuty povrchové buňky spojivky na filtrační papír, na kterém ulpí spontánně uvolněné buňky, které se v laboratoři dále hodnotí.

Osmolarita slz bude hodnocena na přístroji TearLab. Během odběru slzy dojde ke krátkému kontaktu s povrchem oka.

K zobrazení a analýze jednotlivých vrstev rohovky bude použit rohovkový konfokální mikroskop (Confoscan 3, NIDEK Technology, Italy). Během vyšetření může být pacient přechodně oslněn blikajícím světlem. Přístroj pracuje v oblasti viditelného světla. Při vyšetření nedochází k přímému kontaktu přístroje a rohovky vyšetřovaného, pouze s gelem používaným při léčbě suchého oka. Před vyšetřením je povrch rohovky místně znecitlivěn.

Vyšetření pro účely studie jsou zcela nebolestivá, pacienta nezatěžují, vyžadují pouze přechodné znecitlivění povrchu oka anestetickými kapkami (Benoxi) a rozšíření zornic (Unitropic, Neosynephrin 10%). Tyto kapky se standardně používají při rutinním očním vyšetření a účastníci studie s jejich efektem již mají zkušenosti z pravidelných očních vyšetření v rámci screeningu diabetické retinopatie. Celé vyšetření bude trvat cca 60-90 minut. Během vyšetření jsou používány léky, které mohou ovlivnit zrakové funkce a tím schopnost řízení motorového vozidla. Účastníci studie nemohou řídit motorová vozidla do odeznění efektu podávaných kapek (individuálně 6-12hodin).

Vážená paní, Vážený pane,

podpis tohoto Informovaného souhlasu je formální podmínkou k Vaší účasti v projektu a k zařazení výsledků Vašeho vyšetření do studie probíhající na našem pracovišti. Váš souhlas je zcela dobrovolný, rozhodnutí o účasti můžete kdykoli odvolat. Pokud se rozhodnete vyšetření nepodstoupit nebo nesouhlasit se zařazením Vašich výsledků do studie, nebude to mít žádný vliv na péči o Vás na našem pracovišti a ve Fakultní nemocnici v Motole. Vaše případné dotazy ráda zodpoví MUDr. Česká Burdová z Oční kliniky dětí a dospělých 2.LF UK a FN Motol (tel: 22443 2700).

Informovaný souhlas jsem si přečetl/a, rozumím jeho obsahu a souhlasím s vyšetřením a s dalším zpracováním výsledků vyšetření v rámci zmiňované studie.

V Praze dne

Jméno a podpis pacienta

Jméno a podpis lékaře



# Příloha B

- viz citace [34]

## Ocular Surface Disease Index<sup>®</sup> (OSDI<sup>®</sup>)<sup>2</sup>

Ask your patients the following 12 questions, and circle the number in the box that best represents each answer. Then, fill in boxes A, B, C, D, and E according to the instructions beside each.

Have you experienced any of the following <i>during the last week</i> ?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time
1. Eyes that are sensitive to light? ..	4	3	2	1	0
2. Eyes that feel gritty? .....	4	3	2	1	0
3. Painful or sore eyes? .....	4	3	2	1	0
4. Blurred vision? .....	4	3	2	1	0
5. Poor vision? .....	4	3	2	1	0

Subtotal score for answers 1 to 5

Have problems with your eyes limited you in performing any of the following <i>during the last week</i> ?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
6. Reading? .....	4	3	2	1	0	NA
7. Driving at night? .....	4	3	2	1	0	NA
8. Working with a computer or bank machine (ATM)? .....	4	3	2	1	0	NA
9. Watching TV? .....	4	3	2	1	0	NA

Subtotal score for answers 6 to 9

Have your eyes felt uncomfortable in any of the following situations <i>during the last week</i> ?	All of the time	Most of the time	Half of the time	Some of the time	None of the time	N/A
10. Windy conditions? .....	4	3	2	1	0	NA
11. Places or areas with low humidity (very dry)? .....	4	3	2	1	0	NA
12. Areas that are air conditioned?...	4	3	2	1	0	NA

Subtotal score for answers 10 to 12

Add subtotals A, B, and C to obtain D  
(D = sum of scores for all questions answered)

Total number of questions answered  
(do not include questions answered N/A)

Please turn over the questionnaire to calculate the patient's final OSDI<sup>®</sup> score.

## Příloha C

Počet	Skupina	osmoOP (mosmol/l)	osmoOL (mosmol/l)	osmoOPL (mosmol/l)	FBUT OP (s)	FBUT OL(s)	FBUT OPL (s)	estesOP (cm)	estesOL (cm)	estesOPL (cm)	F OP	F OL	F OPL	schirOP mm/5min	schirOL mm/5min	schir OPL mm/5min	OSDI	skupina dle DR
1	DM	294	292	293	12	12	12	6	6	6	0	0	0	18	20	19	2,08	PDR
2	DM	302	295	299	8	6	7	6	5,5	5,75	0	0	0	20	30	25	8,33	NPDR
3	DM	300	296	298	12	12	12	6	6	6	0	0	0	18	21	19,5	8,33	bezDR
4	DM	294	290	292	12	10	11	6	5,5	5,75	0	0	0	30	30	30	2,08	bezDR
5	DM	315	316	316	9	9	9	6	6	6	0	0	0	12	20	16	4,17	bezDR
6	DM	319	316	318	11	12	11,5	4,5	5	4,75	1	1	1	2	2	2	18,75	PDR
7	DM	325	316	321	5	5	5	6	6	6	0	0	0	2	2	2	4,17	bezDR
8	DM	302	308	305	12	12	12	6	6	6	0	0	0	30	30	30	12,5	bezDR
9	DM	305	309	307	11	12	11,5	5,5	6	5,75	0	0	0	28	29	28,5	14,58	NPDR
10	DM	306	305	306	12	12	12	6	6	6	0	0	0	30	30	30	2,08	NPDR
11	DM	323	344	334	12	12	12	6	6	6	0	0	0	30	30	30	2,08	NPDR
12	DM	292	296	294	12	12	12	6	6	6	0	0	0	30	30	30	8,33	NPDR
13	DM	309	309	309	4	7	5,5	4	4,5	4,25	1	1	1	6	9	7,5	2,08	PDR
14	DM	309	301	305	4	5	4,5	6	6	6	1	1	1	30	30	30	2,08	bezDR
15	DM	327	327	327	3	1	2	6	6	6	1	1	1	30	30	30	10,42	PDR
16	DM	299	293	296	6	6	6	6	6	6	0	0	0	18	10	14	14,58	NPDR
17	DM	323	316	320	3	4	4	5	5,5	5,25	1	1	1	12	14	13	4,17	NPDR
18	DM	298	309	304	5	6	6	5,5	5,5	5,5	0	0	0	30	30	30	12,5	PDR
19	DM	318	301	310	4	6	5	5,5	6	5,75	1	1	1	23	29	26	8,33	PDR
20	DM	314	303	309	6	5	6	5,5	4,5	5	1	1	1	25	18	21,5	6,25	PDR
21	DM	316	311	314	4	5	5	5,5	5,5	5,5	0	0	0	24	30	27	2,08	PDR
22	DM	313	317	315	9	9	9	6	6	6	0	0	0	20	15	17,5	12,5	NPDR
23	DM	293	307	300	10	10	10	6	6	6	0	0	0	30	30	30	10,42	NPDR
24	DM	282	331	307	7	7	7	6	6	6	1	1	1	15	20	17,5	31,25	PDR
25	bez DM	306	302	304	12	12	12	6	6	6	0	0	0	25	24	24,5	8,33	ne
26	bez DM	294	296	295	12	12	12	6	6	6	0	0	0	20	20	20	2,08	ne
27	bez DM	308	294	301	12	12	12	6	6	6	0	0	0	15	15	15	12,5	ne
28	bez DM	301	309	305	12	12	12	6	6	6	0	0	0	13	15	14	11,34	ne
29	bez DM	305	295	300	12	12	12	6	6	6	0	0	0	14	15	14,5	2,72	ne
30	bez DM	309	311	310	12	12	12	6	6	6	0	0	0	30	25	27,5	4,17	ne
31	bez DM	300	303	302	12	12	12	6	6	6	0	0	0	30	30	30	0,01	ne
32	bez DM	301	286	294	12	12	12	6	6	6	0	0	0	30	30	30	2,08	ne
33	bez DM	307	300	304	12	12	12	6	6	6	0	1	0,5	30	30	30	4,55	ne
34	bez DM	314	305	310	6	5	5,6	6	6	6	0	0	0	24	27	25,5	0,01	ne
35	DM	320	306	313	6	8	7	4,5	5,5	5	0	0	0	25	25	25	2,08	bezDR
36	DM	323	318	321	7	8	7,5	6	6	6	0	0	0	30	15	22,5	6,25	bezDR
37	DM	305	321	313	8	8	8	6	6	6	0	0	0	20	15	17,5	0,01	NPDR
38	bez DM	300	303	301,5	12	12	12	6	6	6	0	0	0	30	30	3	2,08	ne