

# IX. sjezd České vitreoretinální společnosti na téma: Diabetická retinopatie

T. Sosna

**V tradičním listopadovém termínu se konal v Průhonících IX. sjezd České vitreoretinální společnosti, jehož hlavním tématem byla diabetická retinopatie. Kongresu se zúčastnili špičkoví odborníci v oboru. Hlavní hostem setkání byl prof. Vincenzo Ferrara, expert na léčbu diabetické retinopatie a makulárního edému.**

## DIABETICKÁ RETINOPATIE

Diabetická retinopatie (DR) je nejčastější příčinou slepoty produktivního věku prakticky ve všech industriálně vyspělých zemích. Přes veškeré pokroky, které byly učiněny v diagnostice i léčbě, je nárůst slepoty následkem DR stálý a dosud dramatický. V roce 2005 bylo v České republice 2 431 slepých diabetiků.

Prvou známkou DR jsou mikroaneuryzmata. Jejich dekompenzací či prasknutím změněných kapilár sítnice vznikají mikrohemoragie a větší hemoragie, které jsou umístěny v různých vrstvách sítnice. Inkompetence MA, ale i kapilární stěny vede k prosakování séra a vzniku exsudátů, které obsahují převážně lipoproteiny. Tyto změny nejsou specifické pro DR. Nacházíme je i u jiných systémových onemocnění. Rozdíl je však v jejich dynamice a distribuci. Pokračující DR vede k převážně venózním změnám, které nazýváme diabetická flebopatie. Vzniku nejzávažnější formy proliferativní formy DR většinou předchází rozvoj intraretinálních mikrovaskulárních abnormalit. Změny jsou charakterizovány dilatovanými a teleangiektatickými, tortuózními kanály

mezi diabetem poškozenými arterioly a venulami. Následná ischemie střední periferie vede k rozvoji neovaskularizací. Podle jejich lokalizace je dělíme na neovaskularizace na papile zrakového nervu či na sítnici. Oba typy může doprovázet fibrózní tkáň. Ta může trakcí vést k masivnímu krvácení do sklivce – hemoftalmu či k odchlípení sítnice. Proliferace cév sítnice je zcela specifický jev, který se nevyskytuje u jiných orgánů v těle.

Podstatou diabetického edému sítnice je zhroucení zevní, ale i vnitřní hematookulární bariéry. Pokud edém zasáhne makulární krajinu, hovoříme o diabetické makulopatii. Ta je příčinou výrazného poklesu zrakové ostrosti.

## LÉČBA DR

Zvládnutí DR je založeno především na její prevenci, tedy optimální kompenzaci diabetu, ale i dalších rizikových faktorů jako je hypertenze a hyperlipoproteinemie. Medikamentózní léčba venotoniky, venofarmaky, antiagregancii, antikoagulancii, hemoreologiky, vazodilatancii, hemostatiky, hemostyptiky, resorbencii, antioxidanty a scavengery nepřinesla výsledky. Optimistické jsou studie zabývající se vlivem intravitreálního podávání ranibizumabu (Lucentis), pegaptanibu (Macugen) a bevacizumabu (Avastin), které jsou monoklonálními protilátkami proti vaskulárnímu endotelovému růstovému faktoru – VEGF (vascular endothelial growth factor). Určitá naděje je vkládána do inhibitorů aldozo-reduktázy a protein-kinázy C. Některé studie ukazují, že vliv na

průběh DR mohou mít i antihypertenziiva a hypolipemika, například studie DIRECT a FIELD. Včasná a správně indikovaná léčba laserem může stabilizovat pokročilé formy DR. Je indikována také u diabetické makulopatie, kde však již sníženou zrakovou ostrost nemůže zlepšit, ale může zabránit dalšímu poklesu vízu. Pokročilá stadia proliferativní DR lze řešit vitrektomií. Jde o mikrochirurgický zákrok ve sklivci a sítnici s možností endolaserové panretinální fotokoagulace. Principem operace je odstranění zkaleného sklivce, preparace a odstranění membrán na sítnici a její opětovné přiložení.

## NOVÉ PŘÍSTUPY K LÉČBĚ DR

Hlavními okruhy kongresových přednášek byla léčba a prevence DR. Profesor Ferrara ve své úvodní přednášce **“How new technologies are changing surgical and nonsurgical approach to diabetic retinopathy”** hovořil poměrně kriticky na téma intravitreálního podávání protilátek růstových faktorů, které jsou nyní v centru zájmu všech vitreoretinálních středisek. Uvedl, že jejich využití vidí především v přípravě ke standardním zákrokům, ať již k laserové terapii či pars plana vitrektomii. Účinek těchto látek je časově omezen a je nutná jejich opakovaná, mnohdy nekončící aplikace do oka. „Cessante causa cessat morbus“, zaniká-li příčina, zanikne nemoc. Laserová fotokoagulace – destrukce oblasti vazoproliferace a edému je tedy podle všech studií stále hlavní metoda léčby DR (obr. 1, 2). Zmínil se také o nové

laserové technologii, již je skenovací, mikropulzní infračervený laser Pascal, který snižuje zátěž pacienta při této léčbě na minimum.

Druhou klíčovou přednáškou bylo hodnocení studie FIELD z pohledu oftalmologa.

### STUDIE FIELD Z POHLEDU OFTALMOLOGA

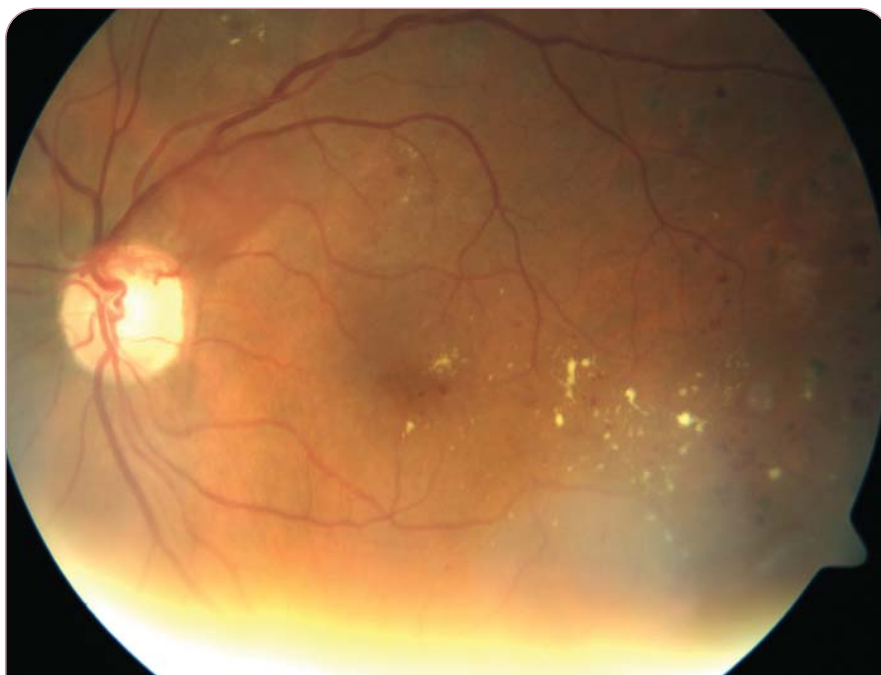
Souvislosti mezi plazmatickými hladinami lipidů a tvrdými lipoproteinovými ložisky, které charakteristicky doprovázejí diabetický makulární edém, jsou známy z množství observačních studií. Především se jednalo o průřezové studie (cross-sectional) a studie případ a kontrola (case-control). Výsledky kohortových studií nejsou již tak jednoznačné a ukazují, že v univariální analýze je hyperlipemie rizikovým faktorem, zatímco v multivariálním hodnocení není tento vzájemný vztah jasně patrný. Menší intervenční studie s hypolipemiky, a to clofibrátem, se začaly provádět v 60. letech min. století. Jednalo se ale převážně o studie nekontrolované, které prokázaly, že se tvrdé exsudáty po léčbě hypolipemiky resorbují, ale léčba nemá vliv na zrakovou ostrost. Pilotní randomizovaná, kontrolovaná studie se simvastatinem z roku 2001 neměla klinicky signifikantní výsledky.

S o to větším zájmem byla sledována studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes).

Podstatou vzniku tvrdých ložisek je transsudace tekutin s proteiny se sekundárními zánětlivými reakcemi převážně v makulární oblasti, což vede k výraznému poklesu zrakové ostrosti (obr. 3). Zavedení laserové mřížkové fotokoagulace do běžných terapeutických postupů u takovýchto stavů nesporně znamenalo nesmírný pokrok. Je ale samozřejmě lepší snažit se působit preventivně. Snižování hladin cholesterolu či triglyceridů by teoreticky mohlo působit jako prevence rozvoje diabetického makulárního edému a tvrdých ložisek se všemi jeho důsledky. Velké invazivní studie, o které by se bylo možné opřít, však dosud chyběly. V ma-

lých studiích se statiny, jakožto inhibitory HMG-CoA-reduktázy (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reduktáza) se riziko makulárního edému nesnížilo. Začaly se však znovu množit zprávy o možném příznivém účinku agonistů PPAR- $\alpha$ -receptorů (peroxisome proliferator-activated receptors).

Fenofibrát je účinné hypolipidemikum působící agonisticky na PPAR- $\alpha$ -receptorech, které jsou rozhodujícím bodem regulace transkripce během metabolismu lipidů a zánětu. Po navázání fenofibrátu dojde k aktivaci PPAR- $\alpha$ , která má za následek tvorbu heterodimerů PPAR- $\alpha$  a RXR (retinoidní



Obr. 1. Diabetická makulopatie před laserovou koagulací.



Obr. 2. Diabetická makulopatie po laserové koagulaci.

receptor X). Tyto heterodimery se vážou na tzv. PPAR- $\alpha$  response element a následná stimulace via gene vede ke zlepšení lipidových parametrů, zejména ke zvýšení koncentrace HDL cholesterolu a snížení množství triglyceridových partikulí. To podporuje přeměnu malých denzních LDL částic na větší, lehčí, s menším aterogenním potenciálem. Studie in vitro ukázaly, že fenofibrát také ovlivňuje přežívání endotelových buněk sítnicových kapilár a předchází jejich apoptóze novým mechanismem, který souvisí s aktivitou AMPK (adenine monophosphate-activated protein kinase). V některých studiích byla pozorována inhibice vaskulárního růstového faktoru (VEGF), který je klíčový v procesu tvorby nových cév a ovlivnění buněčné migrace.

O kvantifikaci účinku fenofibrátu na retinopatii se pokusili autoři rozsáhlé intervenční studie FIELD. Cílem jedné z větví studie bylo zhodnocení potenciálního vztahu mezi dlouhodobým podáváním fenofibrátu a možným zpomalením vzniku, resp. progresu diabetické retinopatie, společně s potřebou laserové léčby. Studie FIELD byla mezinárodní studie s randomizovaným uspořádáním provedená u 10 000 pa-

cientů ve věku 50–75 let s diagnózou DM 2. typu. Po rozdělení do skupin bylo v jedné skupině podáváno placebo, ve druhé fenofibrát v denní dávce 200 mg. Při následných pravidelných kontrolách oftalmolog hodnotil stav očního pozadí. U podskupiny 1 012 pacientů byla provedena stereoskopická fotodokumentace sítnice v sedmi standardních polích a získané snímky byly hodnoceny podle kritérií ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

Potřeba laserové léčby byla výrazně častější u osob, které měly hůře kontrolovanou glykemii či krevní tlak. Studie prokázala protektivní účinky fenofibrátu na rozvoj diabetické retinopatie. U pacientů léčených fenofibrátem došlo k výraznému snížení potřeby první laserové terapie pro diabetickou makulopatii o 31 % ( $p = 0,002$ ), pro proliferativní formu diabetické retinopatie o 30 % ( $p = 0,015$ ) a celkově o 31 % ( $p = 0,0002$ ). Laser per se o 37 % ( $p = 0,0002$ ), pro makulopatii o 36 % ( $p = 0,003$ ), pro proliferativní retinopatii celkově o 38 % ( $p = 0,009$ ) a dokonce o 49 % ( $p = 0,0003$ ) u pacientů, kteří na počátku studie neměli známky DR. Celkově byla progresse DR zpomalena v 79 % případů. Zajímavé je, že nebyla

prokázána žádná přímá souvislost mezi ovlivněním lipidogramu a ovlivněním retinopatie.

Závěrem lze shrnout, že dlouhodobé užívání fenofibrátu u pacientů s diabetem 2. typu ve studii FIELD významnou měrou snížilo potřebu laserové léčby u diabetické retinopatie i zpomalilo její průběh, ačkoliv mechanismus tohoto jevu není patrně přímým korelátem s hodnotami lipidů v krvi nemocných.

Je obecně známým faktem, že vznik retinopatie koreluje s kompenzací diabetu a s krevním tlakem. Bohužel se však ani antidiabetiky, ani antihypertenzivy nepodařilo rozvoj retinopatie ovlivnit, zatímco fenofibrátem ano. Léčba fenofibrátem v této studii byla první velkou intervencí s přímým působením na lipidy, která pozitivně ovlivnila diabetickou retinopatii. Vzhledem k tomu, že zatím není zcela jasný mechanismus účinku fenofibrátu na DR, je momentálně obtížné i stanovit indikace k jeho použití v léčbě DR.

Jak již bylo řečeno, léčba dislipidemie je nepochybnou součástí prevence DR. V současné době je fenofibrát jediný lék, který na základě výsledků rozsáhlé intervenční studie příznivě ovlivňuje diabetickou retinopatii. Jeho užití je jistě, z hlediska medicíny založené na důkazech, smyslupnější než indikace venotonik, vazodilatancí, hemorelogik, hemostiptik, scavengerů, atp., jež jsou dosud hojně „solationis causa“ užívány.

### Literatura

1. IX. kongres ČVRS. Program abstrakta: 67.
2. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370(9600): 1687–1697.
3. Williams R, Herman W, Kinmonth AL et al. *The Evidence Base for Diabetes Care*. Chichester, UK: Wiley 2002.



Obr. 3. Lipoproteinová ložiska.

doc. MUDr. Tomáš Sosna, CSc.

Oční oddělení  
Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha  
tomas.sosna@ftn.cz