

Farmakologická léčba diabetické retinopatie

A. Šmahelová

Diabetologické centrum Kliniky gerontologické a metabolické Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc., a Subkatedra diabetologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Diabetická retinopatie je jednou z nejzávažnějších komplikací diabetu. Dnes jsou možnosti farmakologické léčby poměrně široké (ACE-inhibitory, sartany, hypolipidemika, látky ovlivňující proteinkinázu C, vaskulární endoteliální růstový faktor a další). Dosud zejména chirurgicky léčitelné onemocnění je dnes ovlivnitelné i farmakoterapií. Nezpochybnitelným, základním a účinným opatřením zůstává i nadále prevence retinopatie, tedy antihyperglykemická léčba, vedoucí k trvalé normoglykemii.

Klíčová slova: ACE-inhibitory – sartany – hypolipidemika – proteinkináza C – vaskulární endoteliální růstový faktor

Pharmacological treatment of diabetic retinopathy

Summary: Diabetic retinopathy is the most serious diabetic complication. Modern pharmacotherapy offers a wide range of potential treatments (ACE inhibitors, sartans, hypolipidemic drugs, drugs influencing proteinkinase C and vascular endothelial growth factor etc.). Diabetic retinopathy was previously treated surgically but today pharmacotherapy is becoming increasingly important. Undoubtedly basic strategy for preventing diabetic retinopathy is antihyperglycemic therapy and normoglycemia.

Key words: ACE inhibitors – sartans – hypolipidemic drugs – proteinkinase C – vascular endothelial growth factor

Úvod

Diabetická retinopatie patří mezi projevy mikrovaskulárních komplikací diabetu a je specifickým projevem poškození sítnice u diabetiků. Tímto termínem jsou označovány všechny cévní změny, které jsou přítomny na sítnici diabetika a vyskytují se typicky jen u diabetu.

Klinická charakteristika diabetické retinopatie a její význam

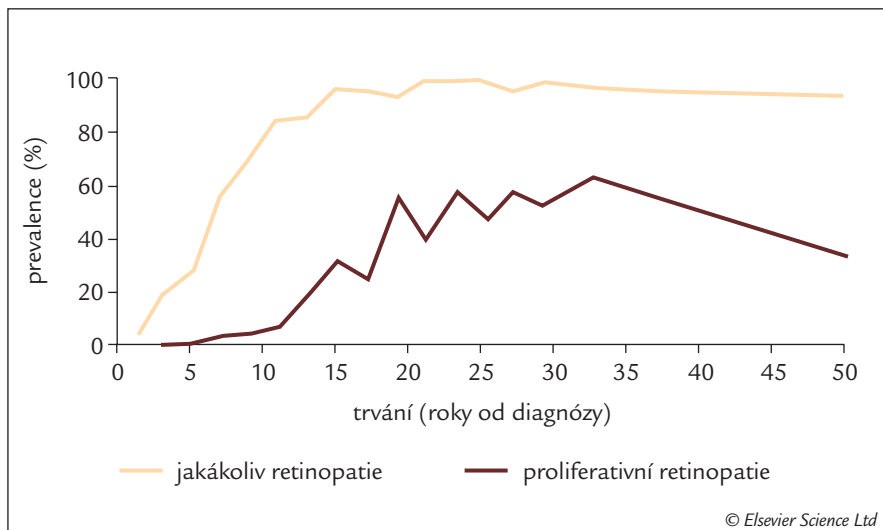
K typickým projevům patří hemoragie a mikroaneuryzmata, sítnice může být ztlustělá a podél cév a v makulární oblasti se tvoří exsudáty. Závažná je novotvorba cév, vyvolávající fibrózu až odtržení sítnice. Hromadí se extracelulární tekutiny, lipidy a lipoproteiny, které zvýšeně unikají propustnými stěnami cév v makulární krajině. Dochází k růstu nových, abnormálních cév jako důsledku hemorií, případně až k retinálnímu odchlípení. Tyto změny, které poškozují vizus, mohou být příčinou oslepnutí.

Diabetická retinopatie je hlavním důvodem poškození zraku v průmyslových zemích [1] (graf 1). Poškozuje zrak u 86 % diabetiků 1. typu a u 33 % diabetiků 2. typu [2]. Bohužel stále platí, že je nejčastější příčinou slepoty u osob v produktivním věku [1] i u lidí starších než 65 let. Po 20 letech trvání diabetu mají většinou všichni diabetici 1. typu nějakou formu retinopatie. U více než poloviny z nich (60 %) progreduje retinopatie do stadia proliferativní retinopatie, která již omezuje vizus. Bez účinné léčby může 50 % diabetiků s proliferativní formou retinopatie oslepnout [2].

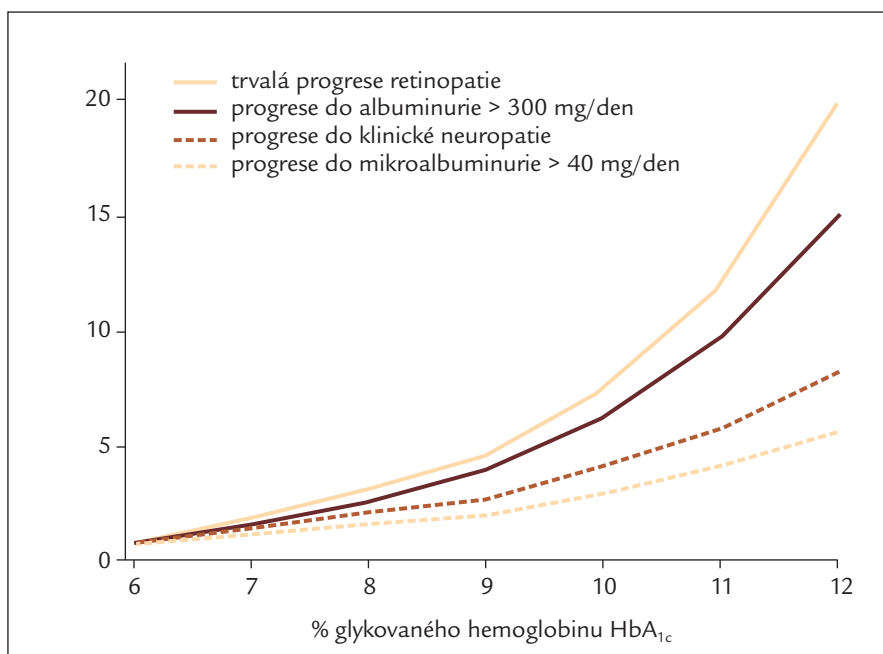
Příčiny vzniku a rozvoje diabetické retinopatie

Jasný mechanismus vzniku a všechny rizikové faktory nejsou dosud známy, a proto není známa ani účinná kauzální léčba. Nezpochybnitelné však je, že základní premisou prevence je optimální kompenzace diabetu, tedy trvalá normoglykemie. Hlavní příčinou

vzniku a rozvoje diabetické retinopatie je totiž stejně jako u dalších mikroangiopatických komplikací hyperglykemie. Výsledky sledování incidence nefropatie a retinopatie u diabetiků 1. typu s diabetem trvajícím 20 let a zjištěným v dětství v letech 1961 až 1980 ukázaly pouze klesající incidenci nefropatie, incidence těžké retinopatie se nesnížila [3]. Další zhodnocení po 25 a 30 letech od diagnózy diabetu však ukázalo významný pokles incidence obou těchto komplikací. Moderní léčba diabetu tedy u těchto diabetiků významně snížila výskyt těžké diabetické retinopatie i nefropatie [4]. K rozvoji retinopatie přispívají i další známé rizikové faktory (hypertenze, hyperlipoproteinemie, koagulopatie, gravidita, antikoncepční léčba, žilní okluze na sítnici, přítomnost katarakty). K nezávislým faktorům rozvoje retinopatie patří například také změny pigmentového epitelu retiny a nižší nitrooční tlak. Trvání diabetu, tedy doba manifestace diabetu, je patrně nejdůležitější



Graf 1. Prevalence diabetické retinopatie u diabetiků [2].



Graf 2. Relativní riziko vývoje diabetických komplikací v závislosti na glykovaném hemoglobinu [75].

faktor, který však u diabetu 1. typu neumíme ovlivnit zatím prakticky vůbec a u diabetu 2. typu je oddálení jeho vzniku velmi diskutabilní. Rizikovými obdobími pro retinopatii je dětství (akcelerace v pubertě) a gravidita.

Zhoršení retinopatie hrozí během gravidity a rok po porodu a dá se snížit včasnou laserterapií [5]. Kromě tápání v konzervativních možnostech léčby diabetické retinopatie je situace komplikována stále tím, že dosažení trvalé normalizace glykemie v klinické

praxi je přes veškerý pokrok v léčebných postupech velmi obtížné.

Výzkumné poznatky uplatňované v léčbě v klinické praxi

U diabetiků 1. typu bylo zjištěno zvýšení proreninu, reninu a angiotenzin-konvertujícího enzymu v séru. S prevalencí proliferativní retinopatie (nezávisle na nefropatii) souvisí i odchylky genové výbavy pro angiotenzin-konvertující enzym [6]. Experiment na zvířatech potvrdil snížení hladin reninu

v retině a proliferaci retinálních cév po podání lisinoprilu. U kryš se streptozotocinovým diabetem byl studován průběh retinální dysfunkce na elektroretinogramu. Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu přímo pozitivně ovlivnily selektivní neuropatii u primárních lézí fotoreceptorů [7]. Předpokládá se, že léky, které blokují osu renin-aldosteron, jsou v různých fázích proliferativní retinopatie retinoprotektivní [8]. Klinicky bylo potvrzeno, že u normotenzních diabetiků 1. typu léčba lisinoprilem významně zpomalila progresi retinopatie a inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu lze u normotenzních diabetiků 1. typu využít v prevenci a léčbě retinální neovaskularizace [9].

Pátrá se po dalších rizikových faktorech pro rozvoj retinopatie. Nedávno byl například odhalen rizikový marker pro proliferativní retinopatii a klinicky významný makulární edém, N-karboxymetyl-lysin [10].

Diferencovaný léčebný přístup v jednotlivých fázích diabetické retinopatie

Léčebný přístup je nutné přizpůsobit jednotlivým klinickým fázím retinopatie: prosté, preproliferativní a proliferativní fázi retinopatie a makulopatii. Skoro u všech diabetiků nalézáme po 20 letech trvání diabetu aspoň ojedinělá mikroaneuryzmata. Makulopatie postihuje hlavně diabetiky 2. typu a jejím závažným projevem je makulární edém, který může trvale poškodit vizi, účinná je včasná laserkoagulace.

Současné možnosti konzervativní léčby diabetické retinopatie

Pro klinickou praxi byl zcela zásadní poznatek, že hlavní příčinou specifických, mikrovaskulárních diabetických komplikací je přetrvávající hyperglykemie. Silná vazba mezi glykovaným hemoglobinem jako ukazatelem dlouhodobé kompenzace glykemií a mikrovaskulární komplikací diabetu je zejména právě u diabetické retinopatie, ale souvisí s tím rovněž progresi

mikroalbuminurie a albuminurie a klinické neuropatie [11] (graf 2).

Kompenzace glykemie

Kauzální léčba retinopatie neexistuje, a proto je nejdůležitější její prevence. Zásadní je dlouhodobě správná kompenzace cukrovky, tedy dlouhodobá normoglykemie a odstranění rizikových faktorů, které vznik a průběh retinopatie akcelerují. Při snižování hyperglykemie je nutné postupovat opatrně, protože i relativní hypoglykemie může, i když přechodně, průběh retinopatie zhoršit. Jakákoliv razantní intenzivní léčba hyperglykemie může vyvolat přechodné zhoršení retinopatie (normoglycaemic reentry phenomenon), zejména u dosud špatně kompenzovaných diabetiků s vysokou hodnotou glykovaného hemoglobinu a (například dosud nediagnostikovanou) pokročilou formou retinopatie (tab. 1).

Souvislost inzulínové léčby a progresu retinopatie byl vyhodnocován v mnoha klinických studiích. V tab. 2 je sumarizován vztah incidence i progresu retinopatie a způsobu léčby hyperglykemie u diabetiků 1. a 2. typu [12].

U diabetiků 1. typu snižuje intenzivní inzulínová léčba významně výskyt retinopatie i její vývoj v proliferativní formu a vznik makulárního edému.

U diabetiků 2. typu jsou zprávy rozporuplné. U intenzivně léčených pacientů je výskyt retinopatie i její vývoj v proliferativní formu a vznik makulárního edému významně nižší než u pacientů, kteří nejsou intenzivně léčeni. Výskyt proliferativní retinopatie i makulárního edému je ale méně častý u těch diabetiků 2. typu, kteří nejsou léčeni inzulínem. U diabetiků 2. typu léčených dietou je výskyt proliferativní retinopatie nejnižší, 2 % po 4letém sledování [13]. Podle Henricsona má retinopatie tendenci k progresi bez ohledu na typ léčby [14], Pandit naopak nezaznamenal žádný rozdíl ve zrakové ostrosti u diabetiků, kteří byli, nebo nebyli léčeni inzulí-

Tab. 1. Klinický průběh retinopatie

- Porucha vidění závisí na charakteru očních změn
- Rozmazané vidění může kolísat v souvislosti s bobtnáním čočky při kolísání glykemií
- Zhoršení zraku na počátku úpravy hyperglykemie nesouvisí s retinopatií, ustupuje po úpravě glykemií
- Intenzivní léčba glykemií může vyvolat přechodné zhoršení retinopatie
- Diabetická retinopatie souvisí s kataraktou a glaukomem (častější výskyt u diabetiků)

Tab. 2. 10letá incidence jakékoli formy retinopatie, proliferativní retinopatie a klinicky významného makulárního edému u diabetiků 1. a 2. typu.

	jakákoli DR (nové) %	PDR (u DR) %	makulární edém u DR %
DM1T			
konvenční léčba	90	24	27
IIT	70	8	15
DM2T			
konvenční léčba s inzulínem	80	25	25
bez inzulínu		10	14
intenzivní léčba s inzulínem	50	12,5	12,5
bez inzulínu		5	7

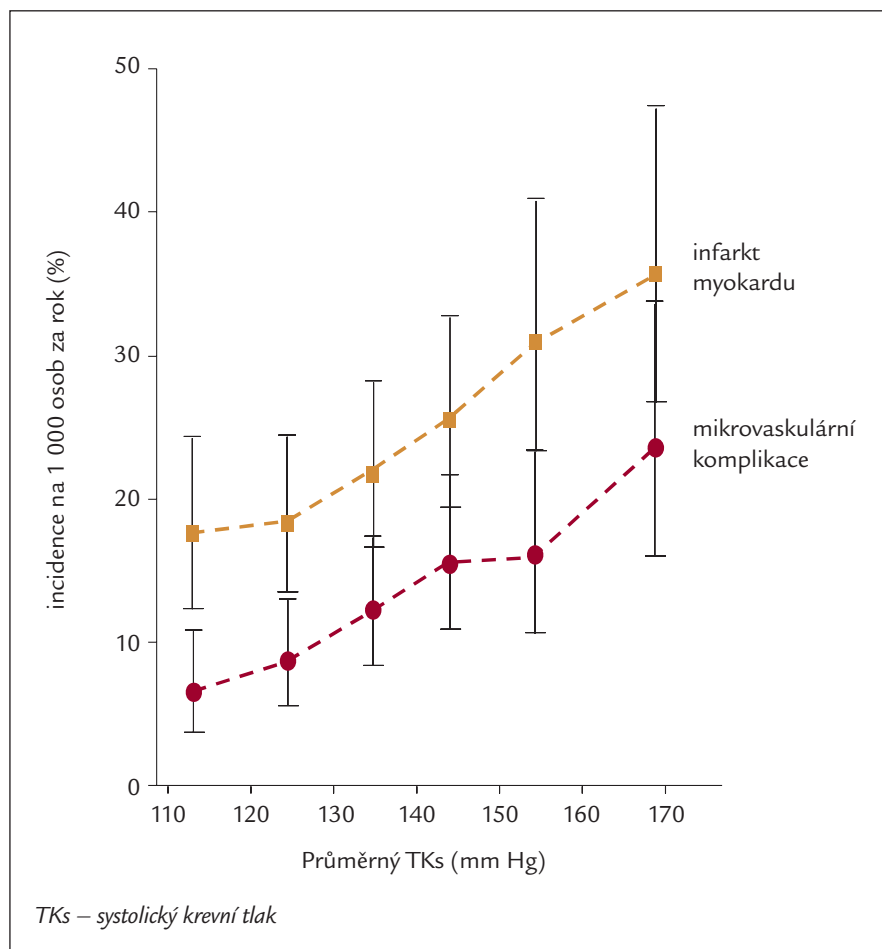
nem [15]. Nedávno publikovaný výsledek sledování vývoje retinopatie u diabetiků 2. typu ukázal, že klinicky významné zhoršení retinopatie se vyskytlo jen u 2,6 % těch pacientů, kteří neměli na začátku inzulínové léčby žádnou retinopatii, ale u 31,8 % těch, kteří měli na začátku nějakou formu retinopatie. Současné obavy z vážného zhoršení retinopatie po zahájení inzulínové léčby u všech diabetiků 2. typu tyto výsledky tedy nepotvrdily [16]. Retinopatie má tendenci k progresi bez ohledu na způsob léčby hyperglykemie.

V prvních 3 letech po zahájení inzulínové léčby retinopatie progredovala přesto, že bylo dosaženo dobré kompenzace glykemií. To by mohlo být vysvětleno tím, že přetrvává informace o předchozí hyperglykemii („hyperglycaemic memory phenomenon“), jak bylo popsáno v předchozích studiích [17]. Progrese retinopatie může být nastartována v období špatně kompenzovaných glykemií a retinopatie pak progreduje po určitou dobu dále i po jejich zkompenzování. Zhoršení retinopatie v prvních 3 letech zlepšené

metabolické kompenzace bylo pozorováno i ve studii DCCT – Diabetes Control and Complications Trial [18].

Léčba hypertenze a přímý efekt ACE-inhibitorů (ACEI)

Význam trvalé normalizace krevního tlaku ve vztahu k mikroangiopatii u diabetiků 1. typu je všeobecně znám (graf 3). Diabetici s hypertenzí nedosahují nižších hodnot tlaku než nediabetici a intenzita antihypertenzní léčby u diabetiků je menší než u nediabetiků. V jedné studii mělo krevní tlak $\geq 140/90$ mm Hg 73 % pacientů z 274 pacientů s hypertenzí a diabetem oproti 66 % pacientů ze skupiny 526 hyperteniků bez diabetu ($p = 0,04$) a diabetici také dostávali méně intenzivní antihypertenzivní léčbu ($p = 0,05$) [19]. Hypertenze samotná může způsobit retinopatii, charakterizovanou hemoragiemi, exsudáty a měkkými exsudáty [20]. Diabetici s hypertenzí mají vyšší riziko rozvoje závažné retinopatie [21–23] a rychlejší progresi než normotenzní diabetici [24,25]. Je



Graf 3. Incidence mikrovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu v závislosti na systolickém krevním tlaku [76].

u nich také častější difúzní makulární edém [26].

UKPDS ukázala, že léčená hypertenze snižuje makro- i mikrovaskulární komplikace [27]. ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes) s nisoldipinem a enalapilem ukázala, že snížení diastolického tlaku, dokonce u normotenzních pacientů, zpomalilo progresi diabetické retinopatie a nefropatie současně se snížením incidence mozkových příhod [28]. Krevní tlak je signifikantní rizikový faktor progrese retinopatie, jak již bylo uvedeno. Mnoho studií ukázalo, že snížení tlaku zpomaluje progresi retinopatie [24, 29–33].

Ve studiích UKPDS nezávisel efekt snížení krevního tlaku na použitém antihypertenzivu [34]. Nicméně ACEI mají příznivý efekt na nefropatii [35], a mohou nadto zpomalovat progresi

retinopatie nezávisle na jejich antihypertenzním účinku [36]. V léčbě hypertenze jsou tedy lékem volby ACEI, které kromě antihypertenzního účinku také chrání endotel cév. Rizika, která jsou spojena se snižováním tlaku, představují hlavně ztráta vědomí a renální insuficience.

UKPDS zkoumala vliv těsné kontroly tlaku [37]: u 1 148 hypertenzních diabetiků 2. typu, kteří byli rozděleni do skupiny s vyšší (< 180/105 mm Hg) a nižší (< 150/85 mm Hg) cílovou hodnotou tlaku a byli léčeni ACEI nebo beta-blokátorem. U pacientů s nižší cílovou hodnotou tlaku bylo 34% snížení progrese retinopatie a 47% snížení rizika poškození zrakové ostrosti.

Studie ABCD [38] randomizovala pacienty s počátečním diastolickým tlakem ≥ 90 mm Hg na skupinu

s intenzivně (cílový diastolický tlak 75 mm Hg) a méně intenzivně (cílový diastolický tlak 80–89 mm Hg) léčeným tlakem. V této studii bylo sledováno 5,3 let 470 pacientů léčených nisoldipinem nebo enalapilem. V intenzivně léčené skupině bylo dosaženo tlaku 132/78 mm Hg a v méně intenzivně léčené skupině 138/86 mm Hg. Intenzivně léčení pacienti měli sice nižší incidenci úmrtí (5,5 vs 10,7 %, $p = 0,037$), ale v progresi retinopatie nebyl rozdíl.

Vliv ACEI lisinoprilu na progresi nefropatie u diabetiků 1. typu byl sledován ve studii EUCLID (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes) [9]. Diabetici neměli hypertenzi a byli normalbuminurici (85 % z nich) nebo měli mikroalbuminurii. Na začátku studie bylo zastoupení pacientů s retinopatií podobné, ale pacienti, kteří užívali lisinopril, měli na začátku signifikantně nižší HbA_{1c}. Léčba snížila rozvoj retinopatie, ale tento efekt mohl být způsoben hypotenzivním účinkem u pacientů s nezjištěnou hypertenzí. Tyto nálezy a závěry budou muset být ještě dále potvrzeny.

Lokální renin-aldosteronový systém je u diabetu aktivován [39], pericyty udržují tonus cév a jejich ztráta je důležitým faktorem v rozvoji diabetické retinopatie.

Angiotenzin II stimuluje tvorbu reaktivních produktů oxidace uvnitř retinálních pericytů tím, že aktivují receptory 1, snižují syntézu DNA a současně „upreguluje“ cévní endoteliální růstový faktor VEGF (vascular endothelial growth factor), hladiny mRNA v pericytech. VEGF je specifický mitogen pro endoteliální buňky a je zřejmě hlavním faktorem patogeneze diabetické retinopatie. Jeho aktivita v nitrooční tekutině koreluje s progresí retinopatie. Všechny tyto procesy jsou blokovány telmisartanem nebo antioxidantem N-acetylcysteinem [40], tyto látky by tedy mohly být účinné v léčbě diabetické retinopatie.

Léčba dyslipidemie

V populaci je důležitou příčinou cévních onemocnění dyslipidemie a diabetici jsou podobně jako nediabetici dnes běžně léčeni hypolipidemikou. Legitimně tak vzniká otázka, zda tato léčba ovlivňuje i výskyt a projevy diabetické mikroangiopatie.

Zvýšené hodnoty lipidogramu přímo souvisí s rozvojem retinopatie [41,42]. S retinopatií souvisí typická dyslipidemie – zvýšení LDL, snížení HDL a vyšší triglyceridy. Vyšší hladiny cholesterolu souvisí s tvorbou exsudátů [43]. Prakticky u všech pacientů s hypolipidemikou se snažíme dosáhnout normálních hodnot lipidů. U pacientů s retinopatií je nutné pravidelné vyšetřování lipidogramu [44].

Fibráty a mikrovaskulární komplikace

Úloha hypolipidemik v léčbě retinopatie je stále zkoumána, vliv statinů i fibrátů na proteinurii je třeba ještě ověřovat v dalších studiích. Výsledky klinických studií v minulosti hodnotily malý počet pacientů. Například klofibrát průkazně zlepšil zvětšování nebo závažnost exsudátů, ale neměl žádný vliv na proliferaci [45,46]. Při léčbě fibráty bylo také pozorováno mírné zlepšení hemoragií a exsudátů [47]. Léčba simvastatinem v malé klinické studii neměla na průběh retinopatie žádný vliv [48].

Jak ukázaly recentní výsledky studie FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) [49], fenofibrát má pozitivní efekt na diabetickou retinopatii. Statiny zůstávají hlavním lékem diabetické dyslipidemie, ale v přítomnosti retinopatie by měla být více indikována i kombinovaná léčba s fibráty.

Již v 60. letech 20. století bylo prokázáno, že klofibrát výrazně omezil tvorbu, zvětšování a závažnost exsudátů při diabetické retinopatii [46,50]. Neměl žádný vliv na proliferativní složku. Studie byly tehdy omezeny na malý počet pacientů. Recentně uveřejněné závěry studie FIELD, překva-

pivě – zřejmě pro svůj problematický design – neprokázaly signifikantní vliv fenofibrátu na primární endpoint – makrovaskulární komplikace diabetu. Došlo však k signifikantnímu potlačení rozvoje diabetické retinopatie a snížení potřeby laserkoagulační léčby (5,2 % vs 3,6 %, $p = 0,0003$).

Statiny, makulární degenerace a retinopatie

Podávání statinů je diskutováno obecně v léčbě makulárních degenerací nezávisle na diabetu [51]. Friedova studie [48] se simvastatinem neprokázala signifikantní efekt na retinopatii. Velké studie s hypolipidemikou obsahovaly vysoké procento diabetiků s retinopatií a výsledky metaanalýz v této oblasti nebyly nikdy publikovány. Přímý efekt statinů na diabetickou retinopatii není tedy pravděpodobný. Statiny mohou mít však vliv i na další komplikace diabetické retinopatie. V retrospektivní analýze [52] provedené britskou Klinikou pro diabetické oční komplikace byly hledány faktory, které ovlivňují výskyt krvácení do sklivce. Byl prokázán signifikantní pokles rizika u pacientů léčených statiny. Douglesova metaanalýza [53] hodnotila vliv statinů na albuminurii v 15 studiích. Studie se netýkají specificky diabetiků, ale lze konstatovat, že statiny mají pravděpodobně mírný potenciál snižovat mikroalbuminurii a větší potenciál snižovat výraznější albuminurii. Sám autor doporučuje ještě ověřit tato fakta na rozsáhlejších studiích.

Rozsáhlejší sledování vlivu hypolipidemik na diabetickou retinopatii může však přinést ještě mnohá překvapení.

Statiny zůstávají hlavním lékem diabetické dyslipidemie, ale v přítomnosti retinopatie by již dnes měla být více indikována i kombinovaná léčba s fibráty.

Podávání acylpyrinu

Studie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) sledovala, zdali 650 mg acylpyrinu denně by

mohlo zpomalit progresi retinopatie a nepotvrdila žádný efekt na retinopatii. Nebyly však zjištěny žádné oční kontraindikace, pokud je acylpyrinu podání indikováno (například u kardiovaskulárních onemocnění) [54].

Nebylo doloženo, že kalcium-dobesilát ovlivňuje reálně fragilitu kapilár a cévní permeabilitu a ani hemostyptika nejsou účinná v léčbě krvácení.

Léčba preproliferativní a proliferativní retinopatie a makulárního edému patří do péče oftalmologa. Ambulantně se provádí laserová fotokoagulace, kterou vždy předchází fluoroangiografické vyšetření sítnice. Snížení ztráty zraku u vysoce rizikových forem proliferativní retinopatie a u makulárního edému je prokázáno při léčbě laserovou koagulací. Obdobně je úspěšná i pars plana vitrektomie u proliferativní formy retinopatie [55].

Možnosti konzervativní léčby v budoucnu

Nové patogenetické poznatky umožňují vývoj nových léčebných možností. Laserová koagulace je standardem péče o diabetickou retinopatii a je účinná v prevenci ztráty zraku. Předpokládá se, efekt laserové koagulace se nevztahuje pouze k nekróze, vyvolané fotokoagulací, ale i neletálním termálním efektům, které vyvolává laserové světlo již nižší intenzity v přiléhajících částech sítnice. Minimální fotokoagulace je slibný postup, který minimalizuje iatrogenní chorioretinální poškození [56]. U proliferativní retinopatie má argonová fotokoagulace s nízkou intenzitou stejný účinek jako konvenční. Současně ji provází méně komplikací a počet léčebných zákroků je nižší [57].

Hyperglykemie zvyšuje expresi izoenzymů proteinkinázy C (PKC). Její izoforma se specificky uplatňuje u diabetické retinopatie a vede k ischemii, zvýšené permeabilitě a angiogenezi. Ruboxistaurin je perorálně účinný inhibitor β -izoformy PKC. Zdá se, že je dobře tolerován a normalizuje průtok v sítnici u pacientů s diabetickou

Tab. 3. Pravidla pro sledování diabetické retinopatie.

- Nezbytná úzká spolupráce s oftalmologem
- Kontrola očí ihned po stanovení diagnózy diabetu
- Pravidelné kontroly minimálně 1krát ročně
- Kontroly v 1. trimestru gravidity a rok po porodu

Obvyklá frekvence očních kontrol u diabetické retinopatie:

- | | |
|---------------------|--------------|
| • neproliferativní | 1–2krát/rok |
| • preproliferativní | 4krát/rok |
| • proliferativní | individuálně |
| • gravidita | individuálně |

Tab. 4. Prokázané léčebné efekty u diabetické retinopatie [74].

- Optimální kompenzace glykemií snižuje podstatně riziko a progresi diabetické retinopatie
- Optimální kontrola hypertenze může snížit riziko a progresi diabetické retinopatie
- Léčba aspirinem není prevencí retinopatie ani nezvyšuje riziko hemoragií

retinopatií [58]. Blokuje neovaskularizaci spojenou s ischemií sítnice [59] a potlačuje efekty VEGF na permeabilitu sítnice a růst endoteliálních buněk [60].

Klinické studie ukázaly zlepšení vizu a snížení rizika makulárního edému pacientů léčených 32 mg ruboxistaurinu [61].

PKC412 je neselektivní inhibitor PKC, který redukuje makulární edém u diabetiků, je však hepatotoxický [62].

Pegaptanib je člen nové třídy terapeutických látek nazývaných aptamery (tzv. decoys). Aptamery jsou ligandy nukleových kyselin, které inhibují aktivitu mnoha patogenních proteinů [63].

Pegaptanib je oligonukleotidový aptamer, který neutralizuje VEGF, modifikuje jeho konfiguraci, izoluje ho a brání aktivaci VEGF-receptoru [64]. V experimentu na zvířatech aptamer významně potlačoval cévní permeabilitu a neovaskularizaci sítnice [65]. FDA povolila jeho intravitreální použití u exsudativní makulární degenerace a vzhledem k jeho blokujícím účinkům na VEGF je nyní *pegaptanib* testován v léčbě diabetické retinopatie.

Ranibizumab je část rekombinantní monoklonální protilátky se specifíci-

tou ke všem izoformám lidského VEGF [66]. Vykazuje vysokou afinitu k lidskému VEGF a uplatňuje svůj neutralizační efekt inhibicí interakce VEGF-receptor. Má slibné využití jako antiangiogenní látka.

Intravitreální použití kortikoidů

Kortikoidy jsou silné protizánětlivé látky a ukázalo se, že inhibují expresi VEGF [67].

Jejich účinek je závislý na dávce a době podání [58]. Steroidy přímo ovlivňují vlastnosti endoteliálních buněk sítnice a snižují permeabilitu cév [69].

Intravitreální injekce triamcinolonu do oka s diabetickým makulárním edémem zmenšuje foveální ztlustění a zlepší zrakovou ostrost [70]. Zdá se, že intravitreální triamcinolon významně zlepšuje makulární edém u diabetické retinopatie [71].

Léčbu ale může provázet zvýšení nitroočního tlaku, endoftalmitis, revmatoidní odtržení sítnice a katarakta. V současné době probíhají hodnocení randomizovaných klinických studií, které srovnávají léčbu makulárního edému laserkoagulací a intravitreálním podáním triamcinolonu.

Jsou také zkoušeny fluocinolonové implantáty s postupným uvolňová-

ním účinné látky. Dosavadní zkušenosti ale ukazují, že tento způsob léčby může být spojen s neakceptovatelným výskytem katarakty [72].

Oktreotid je další farmakologická látka, která může být užitečná v léčbě diabetické retinopatie. Je to analog somatostatinu a růstového hormonu a antagonist insulin-like růstového faktoru 1 (IGF1), zkoušený v klinických studiích [73].

Jiné látky v léčbě diabetické retinopatie

V léčbě ani prevenci diabetické retinopatie nejsou opodstatněné vazodilatační, antiagreganční, vitaminy, dobesilát-kalcium, nutriční doplňky ani herbální léčiva.

Význam kontrol

Maximu pozornosti by mělo být diabetické retinopatii věnováno zejména u pacientů s delším trváním diabetu. Oční kontroly jsou však nutné ihned po stanovení diagnózy u diabetiků 1. i 2. typu a u dětí od 10 let věku, dále u diabetiků 1. typu do 5 let po diagnóze, u diabetiků 2. typu krátce po diagnóze [74], v prekoncepčním období, v 1. trimestru gravidity, během gravidity a 1 rok po porodu. U žen s gestačním diabetem nebylo riziko diabetické retinopatie potvrzeno. Velký význam má fotodokumentace očního pozadí.

Závěr

I když se léčby diabetické retinopatie rozšiřují, jediným nezpochybnitelně účinným opatřením je její prevence. Zásadní je úprava hyperglykémie, hypertenze a léčba dalších rizikových faktorů. Optimální kompenzace glykemií snižuje podstatně riziko a progresi diabetické retinopatie, optimální kontrola hypertenze může snížit riziko a progresi diabetické retinopatie a léčba acylpyrinem není prevencí retinopatie, ale ani nezvyšuje riziko hemoragií (tab. 3) [74].

Pro prevenci a léčbu diabetické retinopatie je důležitá úzká spolupráce

diabetologa s oftalmologem (tab. 3). Záznam oftalmologa o nálezu tvrdých exsudátů v oblasti makuly nebo vatoovitých exsudátů, které jsou projevem preproliferativních změn, stejně jako nález novotvorby sítnicových cév musí varovat diabetologa a akcentovat snahu o zlepšení kompenzace diabetu. Zásadní význam má preventivní vyšetřování očí oftalmologem. Kromě oční kontroly ihned po zjištění diagnózy diabetu jsou velmi důležité další pravidelné kontroly, minimálně jednou ročně. Oční kontroly u preproliferativních forem je však nutné provádět častěji, většinou 4krát do roka. U proliferativní formy stanoví oftalmolog frekvenci kontrol individuálně a totéž platí pro graviditu, při níž je pečlivá kontrola obzvláště důležitá, protože gravidita může průběh retinopatie zhoršit.

Literatura

- Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy – a clinical update. *Diabetologia* 2002; 45: 1617–1634.
- Gale EAM, Anderson JV. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism. In: Kumar P, Clark M (eds). *Clinical Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Elsevier Science: 1069–1123.
- Nordwall M, Bojestig M, Redquist HJ et al. Declining incidence of severe retinopathy and persisting decrease of nephropathy in an unselected population of Type 1 diabetes – the Linköping Diabetes Complications Study. *Diabetologia* 2004; 47: 1266–1272.
- Bojestig M, Arnquist HJ, Karlberg BE et al. Unchanged incidence of severe retinopathy in a population of Type 1 diabetic patients with marked reduction of nephropathy. *Diabet Med* 2000; 15: 863–869.
- Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2540–2553.
- Rabensteiner D, Abrahamian H, Irsigler K et al. ACE gene polymorphism and proliferative retinopathy in type 1 diabetes: results of a case-control study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1530–1535.
- Bui BV, Armitage JA, Tolcos M et al. ACE inhibition salvages the visual loss caused by diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 401–408.
- Moravski ChJ, Kelly DJ, Cooper ME et al. Retinal Neovascularization Is Prevented by Blockade of the Renin-Aldosterone System. *Hypertension* 2000; 36: 1099.
- Chatuverdi N, Sjoelie AK et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. *EURO-DIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. *Lancet* 1998; 35: 28–31.
- Boehm BO, Schillind S et al. Elevated serum levels of N^ε-carboxymethyl-lysine, an advanced glycation and product, are associated with proliferative diabetic retinopathy and macular oedema. *Diabetologia* 2004; 47: 1376–1379.
- Stratton IM et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study *BMJ* 2000; 321: 405–412.
- Williams R et al. *The evidence Base for Diabetes Care* Wiley 2002
- Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophth* 1989; 107: 244–249.
- Henricsson M, Nilsson A, Janzon L et al. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997; 14: 123–131.
- Pandit RJ, Taylor R. Quality assurance in screening for sight-threatening diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2002; 10: 285–291.
- Arun CS, Pandit R, Taylor R. Long-term progression of retinopathy after initiation of insulin therapy in Type 2 diabetes: an observational study. *Diabetologia* 2004; 47: 1380–1384.
- White MH, Cleary PA, Dahms W et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139: 804–812.
- DCCT The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968–983.
- Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC et al. Hypertension Management in Patients With Diabetes. The need for more aggressive therapy. *Diabetes Care* 2003; 26: 355–359.
- Wong TY, Klein R, Klein BE et al. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol*. 2001; 46: 59–80.
- Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XVII: the 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; 105: 1801–1815.
- Zander E, Heinke P, Herfurth S et al. Relations between diabetic retinopathy and cardiovascular neuropathy: a cross-sectional study in IDDM and NIDDM patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 319–326.
- Diabetes Drafting Group. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres: The World Health Organisation Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1985; 28 (Suppl): 615–640.
- Agardh CD, Agardh E, Torffvit O The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 35: 113–121.
- Marshall G, Garg SK, Jackson WE et al. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993; 100: 1133–1139.
- Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL et al. Diabetic macular edema: risk factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 170–175.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
- Schrier RW, Estacio RO, Esler A et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*. 2002; 61: 1086–1097.
- Marshall G, Garg SK, Jackson WE et al. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993; 100: 1133–1139.
- Lopes de Faria JM, Jalkh AE, Trempe CL et al. Diabetic macular edema: risk

factors and concomitants. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 170–175.

31. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
32. Schrier RW, Estacio RO, Esler A et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61: 1086–1097.
33. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ et al. UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1631–1640.
34. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
35. Ravid M, Savin H, Jutrin I et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577–581.
36. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351: 28–31.
37. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 708–713.
38. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54–B64.
39. Anderson S Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: S107–S110.
40. Yamagishi S, Amano S, Inagaki Y et al. Angiotensin II-type 1 receptor interaction upregulates vascular endothelial growth factor messenger RNA levels in retinal pericytes through intracellular reactive oxygen species generation. *Drugs Exp Clin Res* 2003; 29: 75–80.
41. Lyons TJ, Jenkins AJ, Zheng D et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 910–918.
42. Miljanovic B, Glynn RJ, Nathan DM et al. A prospective study of serum lipids and risk of diabetic macular edema in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2883–2892.
43. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 233–252.
44. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36–69.
45. Duncan LJP, Cullen JF, Ireland JT et al. A three-year trial of atromid therapy in exudative diabetic retinopathy. *Diabetes* 1968; 17: 458–467.
46. Houtsmuller AJ Treatment of exudative diabetic retinopathy with atromid-S. *Ophthalmologica* 1968; 156: 2–5.
47. Cullen JF, Town SM, Campbell CJ Double-blind trial of atromid-S in exudative diabetic retinopathy. *Transactions of the UK Ophthalmology Society* 1974; 94: 554–562.
48. Fried LF, Forrest KYZ et al. Lipid modulation in insulin dependent diabetes mellitus: effect on microvascular outcomes. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 113–119.
49. The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes – Keech A et al. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
50. Dunacan IJP et al. A three years trial of atromid therapy in diabetic exudative neuropathy. *Diabetes* 1968; 17: 458–467.
51. Guymer RH et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins): do they have a role in age-related macular degeneration? *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 194–206.
52. Banerjee S et al. Does cardiovascular therapy affect the onset and recurrence of preretinal and vitreous haemorrhage in diabetic eye disease? *Eye* 2004; 18: 821–825.
53. Douglas K et al. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med* 2006; 145: 117–124.
54. Fong MD, Aiello L, Gardner TW et al. the American Diabetes Association. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 27: S84–S87.
55. Williams R et al. The evidence Base for Diabetes Care Wiley 2002.
56. Dorin G Evolution of retinal laser therapy: minimum intensity photocoagulation (MIP): can the laser heal the retina without harming it? *Semin Ophthalmol*. 2004; 19: 62–68.
57. Bandello F, Brancato R, Menchini U et al. Light panretinal photocoagulation (LPRP) versus classic panretinal photocoagulation (CPRP) in proliferative diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 2001; 16: 12–18.
58. Donnelly R, Idris I, Forrester JV Protein kinase C inhibition and diabetic retinopathy: a shot in the dark at translational research. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 145–151.
59. Danis RP, Bingaman DP, Jirousek M et al. Inhibition of intraocular neovascularization caused by retinal ischemia in pigs by PKC β inhibition with LY333531. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 171–179.
60. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997; 46: 1473–1480.
61. Donnelly R, Idris I, Forrester JV. Protein kinase C inhibition and diabetic retinopathy: a shot in the dark at translational research. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 145–151.
62. Campochiaro PA. C99-PKC412-003 Study Group. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 922–931.
63. Nimjee SM, Rusconi CP, Sullenger BA. Aptamers: an emerging class of therapeutics. *Annu Rev Med* 2005; 56: 555–583.
64. van Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA* 2005; 293: 1509–1513.
65. Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002; 22: 143–152.
66. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal anti-

body for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57: 4593–4599.

67. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998; 341: 309–315.

68. Nauck M, Roth M, Tamm M et al. Induction of vascular endothelial growth factor by platelet-activating factor and platelet-derived growth factor is downregulated by corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16: 398–406.

69. Antonetti DA, Wolpert EB, DeMaio L et al. Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem* 2002; 80: 667–677.

70. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920–927.

71. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A et al. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 57–61.

72. Sorensen TL, Haamann P, Villumsen J et al. Intravitreal triamcinolone for macular oedema: efficacy in relation to aetiology. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 67–70.

73. Pearson P, Levy B Fluconolone Acetonide Implant Study Group. Fluocinolone acetonide intravitreal implant to treat diabetic macular edema: 2-year results of a multi-center clinical trial. Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2005 Annual Meeting; May 1–5, 2005; Fort Lauderdale, Florida (Abstract 4673).

74. Comer GM, Ciulla TA. Pharmacotherapy for diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2004; 15: 508–518.

75. American Diabetes Association: Retinopathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 1): S21–S22.

76. Kahn CR. *Atlas of Diabetes*. London: Science Press 2000.

77. Adler A et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–419.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

www.fnhk.cz

e-mail: alesmah@post.cz

Doručeno do redakce: 22. 1. 2007