

Angiopatie a oko

E. Rencová

Oční klinika Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Pavel Rozsival, CSc., FEBO

Souhrn: *Úvod:* Diabetická retinopatie je významnou mikrovaskulární komplikací diabetu, protože ohrožuje zrak. Diabetická makulopatie je hlavní příčinou praktické slepoty obyvatel produktivního věku v západních zemích. *Metodika* vyšetření je založena na digitální fundusfotografii umožňující srovnání výskytu, počtu i velikosti a tvaru patologických ložisek na sítnici při jednotlivých návštěvách nemocného. Nezobrazuje jedinou významnou změnu – chronickou ischemii sítnice. Tu detekujeme pomocí kontrastního vyšetření – fluorescenční angiografie (FAG). Po vpichu kontrastní látky – fluoresceinu – do loketní žíly nám dokáže zobrazit i zóny neperfuze sítnice, které jsou indikací k laserovému ošetření v prevenci proliferativní diabetické retinopatie. V detekci diabetického makulárního edému je významným přínosem optická koherentní tomografie (OCT), která provede optický průřez všemi 10 vrstvami sítnice optickým paprskem. Zvláště její varianta spektrální OCT (S-OCT) je analogií histologického vyšetření sítnice, ovšem živé tkáně. *Výsledky:* S přibýváním nových vyšetřovacích a léčebných metod je diabetická retinopatie dnes plně diagnostikovatelná a stává se plně léčitelnou. Podmínkou je včasná diagnostika cévních a následně tkáňových změn v sítnici a hlavně v jejím centru. Při uzavřené vnitřní hematoretinální bariéře stačí přesná kontrola diabetu a rizikových faktorů k udržení dobré zrakové ostrosti. Při otevření vnitřní hematoretinální bariéry (poruše těsných spojů mezi endoteliemi retinálních cév) dnes zahajujeme léčbu fenofibráty ve spolupráci s diabetologem. Výskyt fokálního makulárního edému redukuje uzavěrem zdrojů prosakování tekutiny do centrální sítnice laserovým ošetřením mikroaneurysmat. Difúzní makulární edém laserujeme vydatněji mřížkovou koagulací centrální krajiny i přilehlých oblastí neperfuze sítnice. Došli jsme k závěru, že výrazný makulární edém je často způsoben uzavěrem větve retinální či makulární veny diabetika. Proto doporučujeme laserovou léčbu makulárního edému ve spolupráci s diabetologem doplňovat trombolitiky. Cílem léčby diabetického makulárního edému je jeho včasná likvidace před vznikem nevratného poškození zevních segmentů a později buněk fotoreceptorů. Tyto změny jsou dnes dobře detekovatelné na S-OCT a jsou příčinou zmíněné praktické slepoty diabetika. *Diskuze:* Zlatým standardem léčby diabetického makulárního edému i diabetické retinopatie je laserová léčba. Bez přesné kompenzace diabetu a rizikových faktorů postrádá účinnost. Někteří autoři nahrazují laserový zákrok u diabetického makulárního edému nejen s makulární trakcí dražším a náročnějším operačním zákrokem (pars plana vitrektomií s peelingem lamina limitans interna) provedeným již v časných stádiích. *Závěr:* Základem úspěšnosti léčby diabetické retinopatie a makulopatie je prevence vzniku mikroangiopatie sítnicových cév přesnou kompenzací diabetu a rizikových faktorů. Vzniklou diabetickou retinopatií i makulopatií dnes umíme úspěšně léčit včetně stabilizace zrakových funkcí. Podmínkou je včasná diagnostika sítnicových změn.

Klíčová slova: diabetická retinopatie – diabetický makulární edém – fluorescenční angiografie – optická koherentní tomografie – laserová koagulace

Angiopathy and the eye

Summary: *Introduction:* Diabetic retinopathy is an important microvascular complication of diabetes as it threatens the vision. Diabetic maculopathy is the main cause of legal blindness in the adult population in western countries. The examination *method* involves digital fundus photography that enables comparison of the incidence, number as well as the size and the shape of pathological foci on the retina during patient visits. It, however, does not depict one important change – chronic retinal ischemia. This is identified using contrast imaging – fluorescein angiography (FAG). Administration of a contrast medium – fluorescein – into cubital vein enables depiction of non-perfused regions of the retina that form the basis for laser therapy indication as part of the prevention of proliferative diabetic retinopathy. Optical coherence tomography (OCT), during which an optical beam makes a cross-section through all 10 layers of the retina, is an important advance in the diagnostics of diabetic macular oedema. The spectral OCT (S-OCT) in particular is an analogy of a histological examination of retina but on a living tissue. *Results:* Owing to the advances in examination techniques and treatment methods, diabetic neuropathy can now be diagnosed and treated. Early diagnosis of vascular and, consequently, tissue changes in the retina, and in its midsection in particular, is a prerequisite. Tight control of diabetes and the risk factors is sufficient to maintain good visual acuity in patients with intact inner blood-retinal barrier. In collaboration with a diabetologist, fenofibrates are used as the first line treatment when the inner blood-retinal barrier is disturbed (damaged tight junctions between endothelial cells of retinal vessels). To reduce focal macular oedema, the sources of fluid leakage into central retina are occluded using laser interventions on microaneurysms. In diffuse macular oedema, a more intensive laser technique using grid laser coagulation is applied to the central region as well as the surrounding areas of non-perfused retina. It is our view that major macular oedemas often result from an occlusion of a branch of retinal or macular venule. This is why we recommend complementing, in collaboration with a diabetologist, laser treatment of macular oedema with trombolitics. The aim of diabetic macular oedema treatment is its early elimination to avoid irreversible damage to the outer segments and later to photoreceptor cells. These changes are the main cause of the previously mentioned legal blindness in diabetic patients and are well identifiable on S-OCT. *Discussion:* Laser therapy is the gold standard in the treatment of diabetic macular oedema as well as diabetic retinopathy. However, efficacy is lacking if diabetes and the risk factors are not tightly controlled. Instead of laser therapy to treat diabetic macular oedema with or without macular traction, some authors use a more expensive and more complicated surgery technique (pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling) performed at early stages of the disease. *Conclusion:* Prevention of microangiopathy of retinal vessels through tight compensation of diabetes and the risk factors form the basis of successful treatment of diabetic retinopathy and maculopathy. At present, we are able to successfully treat developed diabetic retinopathy as well as maculopathy, including stabilisation of visual function, subject to early diagnosis of retinal changes.

Key words: diabetic retinopathy – diabetic macular oedema – fluorescein angiography – optical coherence tomography – laser coagulation

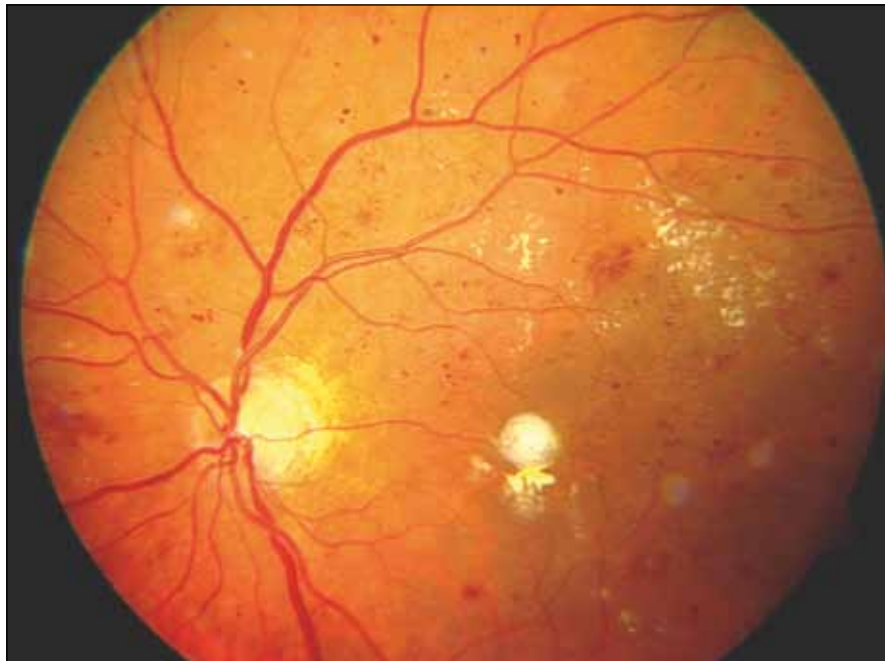
Úvod

Dlouhotrvající hyperglykemie doprovázející diabetes vede k morfologickým i funkčním změnám cév. Změny na cévách sítnice patří do skupiny mikroangiopatie, pozorované i na jiných orgánech. Spočívají v úbytku pericytů, ztlustění bazální membrány, degradaci těsných spojů mezi endoteliemi retinálních cév, což se stává příčinou prosakování tekutiny do tkáně sítnice. Důsledkem je edém v tkáni sítnice, především v makule, který se dnes stává hlavní příčinou ztráty zraku diabetika.

I endotelie podléhají degradaci. Podle Orlidge et al [1] je zárukou normální funkce sítnicových cév kontakt pericytů s endoteliemi. Při zmíněné ztrátě pericytů a endotelií, při ztlustění bazální membrány tento kontakt mizí. Odpadne přirozená regulace množení endotelií. Jejím důsledkem je vznik vyklenutí cévní stěny sítnicové cévy – vzniká mikroaneuryzma kapilárního a cévního řečiště sítnice, jež je zdrojem dalšího prosakování tekutiny do sítnice a růstu makulárního edému.

Adamis [2] upozorňuje, že diabetická retinopatie má i mnohé charakteristiky zánětlivého procesu. Podle Joussenové [3] leukocyty vlivem intercelulární adhezní molekuly ICAM-1 a CD 18 totiž adherují k endoteliím kapilár a jsou vedle agregovaných trombocytů jednou z příčin jejich uzavěru a následné ischemie. Tento proces dále akceleruje odumrtí pericytů a endotelií.

Ischemie vlivem hyperglykemie graduje, zvětšují se zóny chronické ischemie, které mají kauzální vztah k nejobávanějšímu projevu diabetické retinopatie – vzniku novotvořených cév. Ty mají ještě méně těsné spoje mezi endoteliemi cév než běžné retinální cévy diabetika, a proto z nich tekutina prosakuje mnohem výrazněji. Stává se zdrojem výrazného edému retinální tkáně. Obávaná je i extrémní křehkost stěny novotvořené retinální cévy, která vede ke krvácení. A toto krvácení snadno přesáhne velikost a níže popsaný tvar retinální hemoragie. Může dojít ke krvácení do sklivce a dokonce



Obr. 1. Makulární edém jako hlavní příčina praktické slepoty diabetiků. Definitivní změny RPE a neuroepitelu sítnice v centru makuly vznikají při trvajícím makulárním edému.

vyplnit i většinu nebo celou sklivcovou dutinu. Krvácení do sklivce má pro svůj specifický charakter vlastní název hemoftalmus. Může se vstřebat, ale i opakovat a stát se příčinou slepoty.

Další zvláštností novotvořených cév je tendence fibrózní tkáň doprovázet tyto cévy v jejich průběhu. V krátké době existence novotvořených cév v ischemické tkáni sítnice následuje vznik trakčních pruhů fibrovaskulární proliferace, která může vést k odchlípení sítnice. Amoce sítnice bývá zpočátku lokalizovaná, ale neléčená forma se mění v totální amoci spojenou s absolutní slepotou, projevující se neschopností vnímat nejdřív světelnou projekci, později světlo vůbec.

Novotvořené cévy nepostihují jen sítnici. V dalším průběhu se objevují i v duhovce. Tento stav se nazývá rubeóza duhovky. Je spojen se sekundárním glaukomem. To znamená, že postižené oko je nejen slepé, ale i bolestivé a v extrémních případech je nutno přikročit k enukleaci postiženého bulbu.

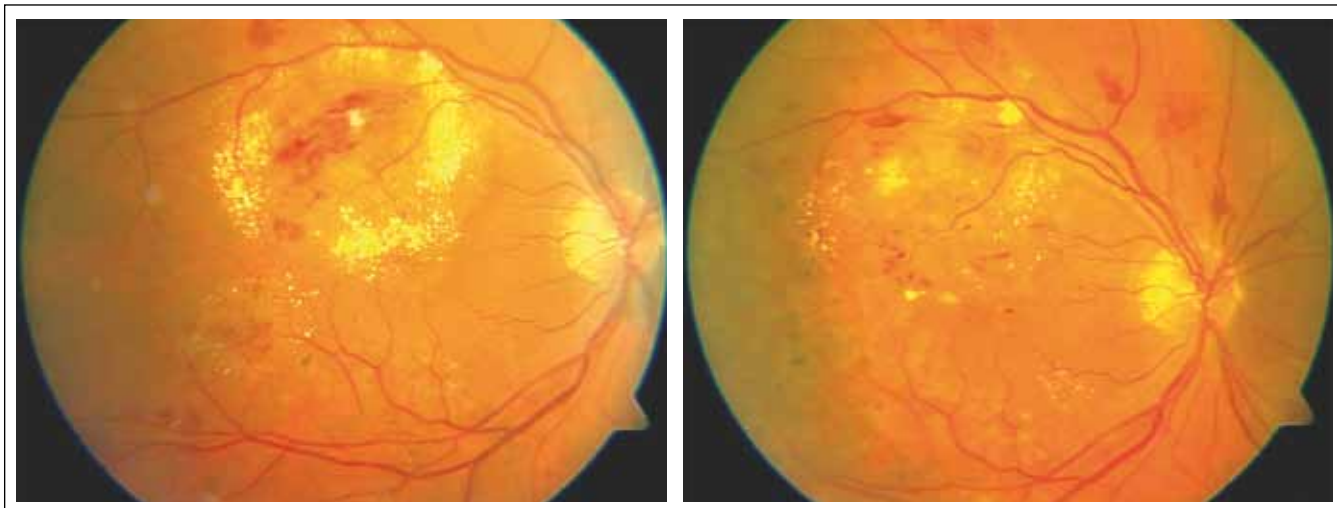
Ve 21. století ovšem nárůst diagnostických možností vede k časně diagnostice diabetické retinopatie. To je základní podmínka úspěšné oftalmologické léčby. Tu ale nelze provádět izo-

lovaně. Nejdůležitější je stále přesná kompenzace diabetu, a tedy spolupráce s diabetologem, který kompenzuje nejen glykemii, ale všechny další rizikové faktory, z nichž je hypertenze na prvním místě. Nové možnosti kompenzace hyperlipidemie přinášejí také naději na udržení dobrých funkčních schopností oka.

Metodika vyšetření diabetické retinopatie a makulopatie, metodika léčby

Oftalmologie má mezi medicínskými obory obrovskou výhodu, že téměř všechny sítnicové projevy přímo vidíme. Samozřejmě nám k tomu pomáhají přístroje.

Za „zlatý standard“ vyšetření sítnice je dnes považována fundusfotografie. A digitální technika zpřesňuje tuto metodu vzhledem k tomu, že nám umožňuje porovnávat jednotlivé patologické projevy a změnu jejich počtu, velikosti, lokalizace, tvaru a barvy při jednotlivých návštěvách nemocného. Používáme digitálního retinofotu Zeiss FF 450 firmy Zeiss (Jena, Německo). Obohacení fundusfotografie znamená možnost stereoreti-



Obr. 2. Redukce makulárního edému laserkoagulací zdrojů prosakování.

nofotografie, kdy fotografujeme dvojici sítnicových objektů (např. makuly s malou disparací obrázků, kterou získáme horizontálním posunem otočeného ramena s okulárem). Vznikne stereoskopický obraz významný např. při pozorování makulárního edému. V klinických studiích provádíme dokonce stereoretinofotografii v 7 polích. Tato metoda poskytne stereoskopický obraz prakticky celé sítnice až do periferie za předpokladu dobré spolupráce pacienta. V současné době se objevují digitální programy umožňující dokonce detekci i nepatrné změny patologického sítnicového ložiska – jako první Retmarker [4]. Stopy proměny jeho plochy od minulého vyšetření jsou zvýrazněny určitým tónem široké barevné škály, umožňující sledovat a zhodnotit tímto způsobem objektivně změny patologického ložiska po celou dobu sledování od jeho prvního výskytu. Sami jsme zatím využívali postup sledování plochy patologických ložisek s geometrickým i matematickým vyjádřením změny plochy ložiska pomocí programu Reconstruct [5], který byl používán dosud pro hodnocení mikroskopických preparátů.

Stereoskopického obrazu při vyšetření sítnice a sklivce dosáhneme také vyšetřením nepřímým oftalmoskopem umístěným před očima vyšetřujícího s předsazením nekontaktní čočky před oko nemocného.

Podobnou možnost nám dává biomikroskopie na šterbinové lampě, kdy máme možnost binokulárně s dostatečným zvětšením stereoskopicky vyšetřit sítnici a sklivce pomocí nekontaktní čočky předsazené před oko nemocného. Za dokonalejší považují metodu s využitím některé z široké škály kontaktních čoček, které nám umožní navíc určitou fixaci přece jenom neklidného oka nemocného. Některé čočky (panfunduskopické) nám umožní přehledný obraz celé sítnice najednou (jen s využitím nasměrování pohledu nemocného), jiné mají v periférii malá zrcátka s různým sklonem umožňujícím pohled do žádoucí části periferie sítnice.

Při diabetické retinopatii existuje významná změna, kterou nemůžeme pozorovat přímo. Je to chronická ischemie sítnice, která netvoří pozorovatelnou změnu barvy sítnice. A přitom její detekce je velmi významná, protože jde o projev indikující využití laserové koagulace v léčbě diabetické retinopatie. Nebezpečí přítomnosti této změny je indikací k provedení kontrastního vyšetření sítnice – fluoresceinové angiografie (FAG), kterou provádíme na zmíněném retinofotu FF 450 na přístroji firmy Zeiss po vstřiku kontrastní látky (fluoresceinu) do loketní žíly nemocného. V modrém světle pozorujeme a fotografujeme postupnou náplň sítnicového řečiště, kterou rozdělujeme

do několika fází. Hned v úvodní fázi, která se nazývá choroidální, nastává difuzní obarvení cévnatky, poté přichází arteriální fáze s náplní retinálních arterií, časná venózní fáze, při níž je patrné laminární proudění fluoresceinu při stěně žíly, které pak vnímáme jako dvojitou bílou konturu plnící se žíly. V pozdní venózní fázi jsou žíly naplněny celé a začíná pohasínat intenzita bílého zbarvení arterií. Ložiska chronické ischemie se nenabírají vůbec a zůstávají tmavá po celou dobu angiografie. Kapiláry na jejich okraji končí uzavřenými (jako amputovanými) úseky. Fluoresceinová angiografie má další význam – detekuje nenápadné počínající neovaskularizace intenzivním bílým zbarvením z jejich stěn výrazně prosakující fluoreskující látky. Také makulární edém jako významná změna méně nápadná při fundusfotografii se tu projeví bílým zbarvením prosakujícího fluoresceinu.

K přesné detekci makulárního edému v posledních letech využíváme optickou koherentní tomografii (OCT). Je to analogie ultrazvukového vyšetření, kde je zvuková vlna nahrazena optickým paprskem, který je schopen vytvořit optický průřez všemi 10 vrstvami sítnice. Prakticky získáme téměř histologický obraz průřezu makuly ovšem živého kooperujícího pacienta. Dosud jsme vyšetřovali pomocí Stratus OCT 3 firmy Zeiss Jena (Německo). Vyšetřovali jsme 6 radiálních scanů proti-

najících se v centru fixace (tedy u spolupracujících nemocného v centru makuly). Digitálně získaná makulární mapa nám poskytla obraz centra makuly o průměru 1 mm, oblasti perifoveoly o průměru 3 mm a parafoveoly o průměru 6 mm. Zjistili jsme tloušťku sítnicového centra v mikrometrech, přičemž norma je asi 190–210 μm . Přístroj pracuje s přesností $\pm 8 \mu\text{m}$. Nyní začínáme pracovat na přístroji s vyšší rozlišovací schopností $\pm 2 \mu\text{m}$ od téže firmy Zeiss Jena. Je to Stratus OCT Cirrus, který je přístrojem spektrálním a umí rozlišit takové detaily jako např. defekt ve vrstvě zevních segmentů fotoreceptorů. Dokáže vytvořit prostorový obraz průřezu makuly se zvýrazněním důležitých vrstev. U diabetiků jsou oba přístroje OCT velkým přínosem v grafickém i matematickém hodnocení plochy i výšky makulárního edému.

Základ léčby diabetické retinopatie spočívá v přesné kompenzaci diabetu, hypertenze, hyperlipidemie a dalších faktorů diabetologie. Popis těchto metod není cílem tohoto sdělení.

Základní oftalmologickou léčbou je laserová koagulace podle zásad ETDRS (Early treatment diabetic retinopathy study group) [6]. K laserové koagulaci sítnice používáme zelené světlo o vlnové délce 532 nm YAG laseru Intergre se zdvojenou frekvencí firmy Coherent (Southport, GB). Obvykle začínáme laserem centrální krajiny, kdy aplikujeme rozdílný počet ložisek (od 5 do 300) podle individuálního nálezu. K prevenci nebo léčbě proliferativní formy diabetické retinopatie používáme laserovou panretinokoagulaci – to je pokrytí celé plochy sítnice s výjimkou centrální krajiny laserovými ložisky. Při laserové panretinokoagulaci (LPK) aplikujeme kolem 400 ložisek v jednom sezení obvykle oboustranně celkem asi v 5 sezeních. Interval mezi nimi upravujeme individuálně podle náležitosti výkonu. Pacienty dále sledujeme a v případě potřeby laserpanretinokoagulaci doplňujeme.

Event. intravitreální aplikaci Triamcinolonu [7] či anti-VEGF (vasku-

lární endoteliální růstový faktor) provádí vitreoretinální chirurg v instilační a místní anestezii za sterilních podmínek. Aplikaci provádí dlouhou jehlou v oblasti pars plana corporis ciliaris, látku aplikuje do zadní části sklivce.

Pars plana vitrektomie je složitá operační metoda, při níž se zavádějí nástroje do oka 3 otvory v pars plana corporis ciliaris (jeden z otvorů je vyhrazen vláknové optice, jeden dvoucestné kanyle – jednou je odstraňován často zkalený sklivec, druhou je naplňován sklivcový prostor Ringerovým roztokem, posléze třeba silikonovým olejem nebo vzácným plynem, např. SF₆). Plyn se posléze z oka vstřebá a prostor původního sklivce se vyplní sekrecí vlastní nitrooční tekutiny. Silikonový olej se může odstranit zhruba 1/2 roku po operaci.

Vlastní vyšetření a léčba diabetické retinopatie

V průběhu diabetické retinopatie hrají hlavní roli podle Cunha-Vaze et al [8] 2 mechanismy:

1. prosakující mikroaneuryzmata
2. kapilární uzávěry

Prosakující mikroaneuryzmata znamenají poruchu hematoretinální bariéry. Vnitřní hematoretinální bariéra je tvořena pevnými spoji mezi endoteliemi retinálních cév a bývá narušena hyperglykemií. Přítomnost mikroaneuryzmat je první změnou, kterou vidíme při diabetické retinopatii. Jsou to drobné naprosto okrouhlé červené tečky na sítnici, při pozorném sledování s bodovým reflexem na povrchu. Z nich prosakuje tekutina do okolní sítnice a nejčastěji do makuly, takže vzniká makulární edém. Ten se subjektivně projevuje zvlněním linií pozorovaného předmětu (deformací obrazu). Někdy ovšem nemocní udávají, že nevidí ostře ani s brýlemi. K průhlednému otoku sítnice se přidává uložení lipidových substancí ve tkáni sítnice (nejčastěji v makule) ve formě ostře ohraničených sytě žlutých ložisek, kterým říkáme tvrdé exsudáty (ve starší literatuře se setkáme s výrazem Sternfigure –

hvězdčovitá figura). Pokud makulární edém není léčen, přetrvává, zvětšuje se plošně a současně zvyšuje, na OCT vidíme cysty v neuroepitelu sítnice a zjistíme numerické ztluštění sítnicového centra vyjádřené v μm . Funkčním projevem makulárního edému je zhoršení zraku.

Zevní hematoretinální bariéra je tvořena retinálním pigmentovým epitelem, v němž nastávají změny při dlouhotrvajícím makulárním edému a současně je možno nejnovějšími metodami, jako je spektrální OCT detekovat defekty v zevní vrstvě fotoreceptorů, které jsou trvalé a samozřejmě snižují zrakovou ostrost také trvale. Pro tento stav není zatím oficiální název, sami jsme ho nazvali degenerace z circinaty (nebo z makulárního edému), abychom odlišili ztrátu zraku našimi metodami již neovlivnitelnou.

Diabetický makulární edém je dnes hlavní příčinou praktické slepoty diabetika. Nejde o absolutní slepotu, protože takto postiženému nemocnému ještě zbývá k vidění periferní sítnice, která sice není schopna sledovaný předmět zobrazit s dokonalou přesností jako makula, ale nemocný se dovede orientovat ve známém prostoru a obrysové sledovat předměty, vnímá jejich pohyb, naznačené i barvu, tvar, ale nemůže např. číst.

Diabetický makulární edém vzniká častěji u diabetu 2. typu a je podmíněn geneticky. Jeho rychlé progresy a vzniku někdy už v okamžiku diagnózy diabetu 2. typu se bojíme u fenotypu B.

Samozřejmě nečekáme na zhoršení zraku a ujímáme se léčby makuly, jakmile zjistíme prosakující mikroaneuryzmata v makule. Provedeme jejich laserovou koagulaci dle pravidel ETDRS [9] s pokud možno nízkým účinným výkonem a dostatečnou vzdáleností 500 μm od centra makuly. Poslední dobou současně k přímé laserkoagulaci mikroaneuryzmat v centrální krajině přidávám laserkoagulaci v oblasti navazující na temporální konec arkád, kde bývá často chronická ischemie, jejíž ovlivnění laserovou metodou

bývá velmi prospěšné. Takto postupujeme při fokálním (ohraňčeném) makulárním edému. Při difuzním edému celé centrální krajiny (oblasti rozkládající se mezi papilou a horní a dolní cévní arkádou) tuto oblast laserujeme intenzivní gridlaserkoagulací (laserová ložiska tvoří horizontální řady jednotlivých bodů vedle sebe s mezerou o velikosti 1 laserové stopy a paralelně vyplňují celou centrální krajinu). Doplnění laserkoagulace temporálně odtud je při difuzním edému zvláště vhodné a předchází často laserové panretinokoagulaci.

Výzkumy bylo zjištěno, že patogenéze vzniku diabetického makulárního edému se účastní zánětlivý proces [2], proto byla zkoušena léčba aspirinem, COX 2 inhibitory, inhibitory TNF- α , které dokonce blokují apoptózu, a měly by tak zabránit vzniku praktické slepoty z diabetického makulárního edému. Jednoznačné výsledky výzkumů zatím nejsou k dispozici.

V praxi při velké výšce makulárního edému, kdy laserová ložiska jsou neúčinná, volíme taktiku snížení makulárního edému injekcí Triamcinolonu přímo do sklivce. Tuto injekci aplikujeme za sterilních podmínek vitreoretinální chirurg. Aplikace Triamcinolonu je účinná – dojde po ní ke snížení makulárního edému, někdy i vstřebání části tvrdých exsudátů i mikroaneuryzmat, což ovšem nekoreluje vždy se zlepšením vize. Proto využijeme snížení makulárního edému a následně provedeme kombinovanou gridlaserkoagulaci spolu s přímou koagulací mikroaneuryzmat a koagulací přilehlých ischemických zón sítnice. Už se nám často podařilo zdánlivě nezvládnutelný i přes 600 μ m vysoký makulární edém lemovaný kruhem tvrdých exsudátů upravit natolik, že kromě obnovení foveolární deprese na OCT zůstal postiženým nemocným použitelný vizus do 10/100 (to znamená, že čtou alespoň největší písma optotypů a pomocí speciální optické pomůcky přečtou novinový text).

Nebývá často uváděno, že makulární edém u diabetika je často pro-

jevem okluze větve retinální (nebo makulární) žíly. Proto diabetická makulopatie probíhá hůře u osob s hypertenzí a hyperlipidemií. Studie FIELD prokázala pozitivní vliv dlouhodobého užívání fenofibrátu u DM 2. typu, který vede ke zlepšení lipidových parametrů hlavně snížení triglyceridů a zvýšení HDL-cholesterolu. Má pak vliv na přežívání endotelií v sítnici a snad i na inhibici VEGF [10]. Je jedním z mála preparátů zlepšujících stav diabetického makulárního edému, přestože toto zlepšení či stabilizace není v přímé závislosti na aktuální lipidemii.

Při ischemické formě makulárního edému hrají v jeho patogenézi mnohem větší roli přítomné zóny neperfuze. V léčbě na to odpovídáme právě laserkoagulací přilehlých ischemických zón (protože se pak teoretickylepší výživa sítnice difuzí z cévnatky) a samozřejmě přímou laserovou koagulací mikroaneuryzmat. I laserovou panretinokoagulaci často přidáváme. Zvláště v tomto případě je dobře potlačit vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) aplikací jeho antagonisty do sklivce. Aplikuje se pegaptanib nebo protilátka proti VEGF-A (bevacizumab) nebo její fragment (ranibizumab).

Naše zkušenosti s pegaptanibem příznivý vliv na zmírnění až ústup makulárního edému po jeho aplikaci potvrzují.

V případech uzávěru retinální či makulární žilní větve jako příčiny makulárního edému nasazujeme stále častěji antitrombotickou léčbu ve spolupráci s diabetologem.

Přesto důkladná laserová koagulace dle pravidel ETDRS [9] je nutná k udržení užitečné zrakové ostrosti.

V některých případech diabetický makulární edém je vyvolán, udržován nebo potencován makulární trakcí. Tento stav nastává v případech zcela odloučené zadní plochy sklivce od makuly. Tam je léčebnou metodou volby operace PPV s peelingem (očistěním) vnitřní limitující membrány (LLI). Je praxí ověřeno [11], že uvolnění trakce příznivě ovlivní výši makulárního edému a dojde dokonce ke vstřebání

tvrdých exsudátů s příznivým vlivem na zrakovou ostrost. Kromě přerušování vlivu tangenciální trakce tu hraje roli i odstranění prozánětlivých složek a VEGF ze sklivce při PPV.

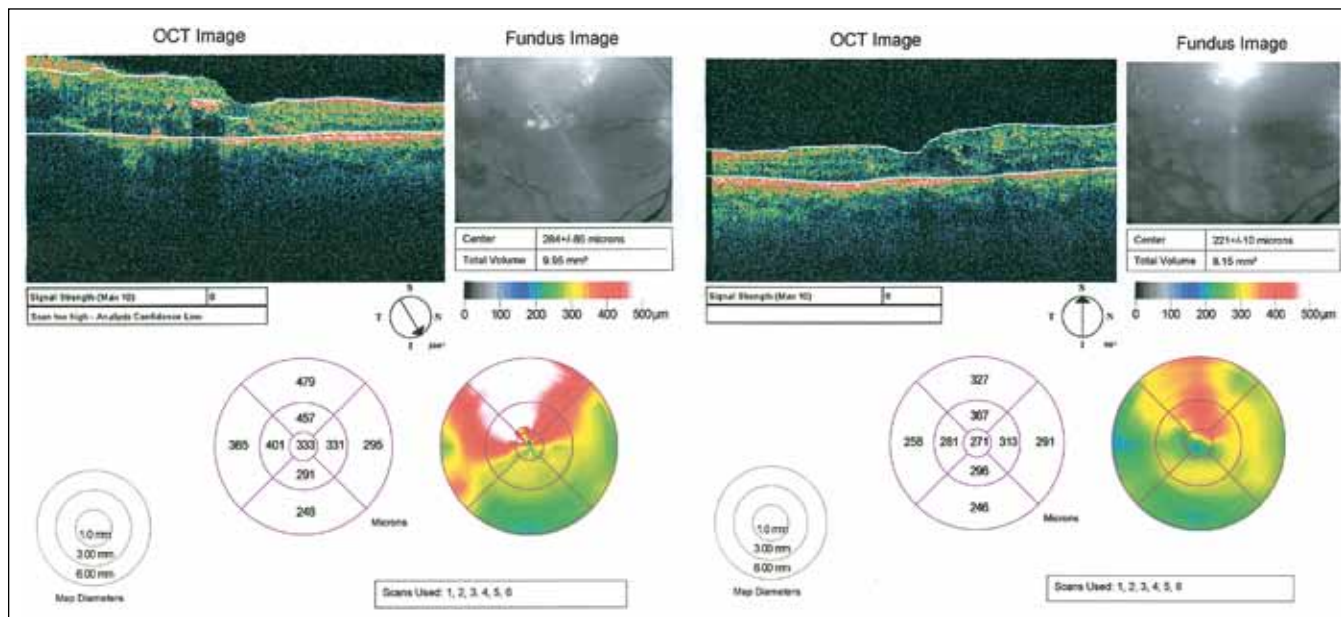
Kapilární uzávěry i uzávěry arteriol či venul jsou příčinou ischemie sítnice. Proběhnou-li akutně, jejich projevem je vatovité ložisko. Je to vlastně malý infarkt ve tkáni sítnice, který se projevuje jako bělavé, mírně naválené ložisko s přerušením axoplazmatického transportu ve svazku nervových vláken v povrchní vrstvě sítnice. Může být sdruženo s retinální hemoragií červené barvy.

Velké množství kapilárních uzávěrů proběhne u diabetika nepozorovaně. Vznikají nejdříve malé, později rozsáhlé zóny kapilární neperfuze sítnice. Ta je nebezpečná, protože terén ischemické sítnice je podkladem pro rozvoj novotvořených cév sítnice, které vznikají kdekoliv na sítnici nebo na papile zrakového nervu. Tam jsou zvláště nebezpečné, protože neléčeny vedou během dvou let ke slepotě 50% nemocných. Ale i novotvořené cévy na sítnici bez léčby vedou ke slepotě (a to i absolutní) opakovaným krvácením do sklivce nebo trakční amocií sítnice, která roste v ploše, až skončí totálním odchlípením sítnice. Později se k novotvořeným cévám sítnice přidává novotvorba cév duhovky se sekundárním glaukomem obtížně ovlivnitelným běžnou antiglaukomovou terapií.

Proliferativní diabetická retinopatie s přítomností novotvořených cév se vyvíjí častěji u diabetu 1. typu. U dětí ji sice nevidíme, ale její nebezpečí stoupá s délkou trvání diabetu a rizikovým faktorem je i hypertenze diabetika.

Diabetickou retinopatii v současnosti (dle ETDRS již klasicky [12]) dělíme do tří stadií:

V **prvním stadiu** je prostá neproliferativní diabetická retinopatie vyznačující se malým počtem prvních příznaků – mikroaneuryzmat a hemoragií. Oba projevy jsou patrné na fundusfotografii jako červené plošky, hemoragie mají různý tvar a velikost podle vrstvy sítnice, v níž se nacházejí (např. povrchní hemoragie ve vrstvě nervových



Obr. 3. Úprava optického průřezu tkáně makuly znázorněná pomocí OCT nemocného z předchozí dvojice snímků pravého oka (po laserovém ošetření).

vláken kopírují jejich tvar a nazývají se podle toho „plaménkové hemoragie“). Hluboce uložené hemoragie bývají okrouhlé nebo nepravidelné.

Druhé stadium je těžká neproliferativní diabetická retinopatie. Podle původní terminologie bylo označováno „preproliferativní“, což považují za vhodnější jako impuls k neprodlené indikaci laserové panretinokoagulace za účelem zábrany vývoje novotvořených cév na sítnici.

Od lehké formy neproliferativní retinopatie se tento stupeň odlišuje počtem „červených skvrn“ [8] – tedy mikroaneuryzmat a hemorií, větší velikostí a tvarem hemorií.

Množství hemorií bývá soustředěno v místech chronické ischemie sítnice (četné hemoragie jsou projevem, který přece jenom přítomnost chronické ischemie může naznačit i bez kontrastního vyšetření, které ale v tomto případě je indikováno). Jsou přítomna i další ložiska – vatovitá ložiska jako projev akutní ischemie sítnice, tvrdé exsudáty, protože rozvinutá diabetická retinopatie bývá sdružena i s větším prosakováním. Proto i u diabetu typu 1 se může vyvinout pokles zraku z diabetického makulárního edému. Objevují se IRMA (intraretinální mikrovaskulární

abnormality), což jsou anomálně utvářené cévy nepravidelného průběhu se zvýšeným prosakováním často na okraji oblasti chronické ischemie. Jsou předchůdcem vývoje novotvořených cév.

Novotvořené cévy jsou přítomny ve **třetím stadiu**, kterým je proliferativní diabetická retinopatie. Když je detekujeme při fundusfotografii, ihned indikujeme zahájení laserové panretinokoagulace, která musí být intenzivní a musí postihnout celou plochu sítnice až do krajní periferie, což nám v současné době umožňují nové typy kvalitních kontaktních čoček. Indikace laserové léčby je omezena na počáteční stadia proliferativní diabetické retinopatie [6], kdy novotvořené cévy jsou v úrovni sítnice. Jakmile jsou zvednuty do sklivce (epiretinální proliferace) a provázeny vazivem, je namístě provést operaci PPV s odstřížením fibrovaskulárních pruhů, výměnu sklivce a při nebezpečí amoce sítnice jeho náhradu silikonovým olejem.

Současné výsledky léčby diabetické retinopatie a makulopatie

Při včasné indikaci laserpanretinokoagulace, jejím správném načasování a důsledném ošetření až do krajní pe-

riferie sítnice se daří zastavit progresi do proliferativního stadia. Daří se i uzavření stávajících neovaskularizací, které se promění ve vazivové proužky, mnohdy zvýšeně reflektující světlo, takže mají stříbrný vzhled. Dojde ke zúžení cév sítnice, vymizí ložiskové změny. Mluvíme pak o klidné sítnici po laserovém ošetření. Bez vývoje makulárního edému může být zachována normální zraková ostrost (většinou zůstává užitečná zraková ostrost podle stadia, ve kterém byla zahájena laserová panretinokoagulace).

Laserová léčba diabetického makulárního edému zahájená v časném stadiu je úspěšná. Dochází k ústupu makulárního edému (což je doloženo snížením tloušťky centrální sítnice na OCT na normální úroveň) a současně s tím k vymizení projevů deformace předmětů a stabilizaci vízu. V našem souboru laserem léčeného diabetického makulárního edému ze 66 očí došlo k zlepšení vízu u 38 % očí, stejný vizus byl zachován u 33,3 %. Stabilizace tedy nastala u 71,3 % očí. Zajímavý je současný výskyt hypertenze u 29 z těchto 34 pro DME léčených nemocných.

Problematická je léčba diabetického makulárního edému v případě na OCT zjištěné tloušťky sítnice přes

300 μm . Tato forma bývá často spojena s okluzí větve retinální žíly či její makulární větévky a tady hraje roli ischemie. Osvědčila se nám úvodní intravitreální aplikace Triamcinolonu následovaná laserkoagulací mikroaneuryzmat spolu s gridlaserkoagulací a koagulací přilehlých zón ischemie sítnice. Podařilo se nám takto laserovou léčbou snížit i extrémně vysoký makulární edém kolem 600 μm obklopený prstencem tvrdých exsudátů doprovázený již praktickou slepotou (V 1 m/50). Významně se snížila tloušťka centrální sítnice s úpravou reliéfu jejího průřezu na OCT a následovala úprava vízu na 10/100 (což je doprovázeno spokojeností nemocné s vymizením deformace obrazu). Nemocný je schopen sebeobsluhy a nález v centru přestal progredovat.

Všechny výsledky oftalmologické péče jsou podmíněny správnou kompenzací diabetu a rizikových faktorů diabetologem.

Diskuze

Klademe důraz na včasnou diagnostiku a určení rizikového stadia diabetické retinopatie, v němž je nutno zahájit laserovou léčbu.

Postup v léčbě diabetické makulopatie se liší. Fišer [11] doporučuje operační léčbu PPV s peelingem LLI pro všechny (nejen trakční) formy diabetického makulárního edému. Jde o dražší formu léčby s delší rehabilitací. V současné době je doporučována opakovaná intravitreální aplikace triamcinolonu a anti-VEGF preparátů. Problémem zůstávají komplikace triamcinolonu ve formě vzniku šedého a zeleného zákalu. Hladina VEGF opět stoupne pro přerušení aplikace anti-VEGF preparátů [13]. Jeden měsíc po jejich aplikaci se sníží výška makulárního edému o více než 100 μm , což bývá (nikoliv přímo úměrně) spojeno se zlepšením vízu. Ale po 4 měsících se obnoví původní makulární edém. Takže při nastavení takové

léčby, kterou dosud v našich podmínkách neschválil SÚKL, zůstává nastolená otázka doživotní intravitreální aplikace látky do sklivce, která má i své celkové komplikace [14], např. infarkt myokardu a mozkovou příhodu. Tento způsob léčby není proto vhodný u rizikových pacientů se zvýšenou hladinou cholesterolu, hypertenzí, aterosklerózou, což jsou komplikace u diabetiků časté. To je důvod, proč preferujeme zlatý standard laserové léčby i v případě diabetického makulárního edému, přestože Barakat [13] ji doporučuje spíše jako prevenci diabetického makulárního edému. V jeho souboru při laserové léčbě difuzního diabetického makulárního edému totiž došlo k zlepšení zrakové ostrosti o tři řádky ETDRS optotypů jen u 3 % nemocných. Za optimální metodu považujeme iniciální snížení diabetického makulárního edému jednorázovou intravitreální injekcí kortikosteroidu či anti-VEGF preparátu následované důslednou laserovou koagulací, která je při oploštění původního edému usnadněna. V prevenci makulárního edému v poslední době v těsné spolupráci s diabetology využíváme medikaci fibráty.

Laserová panretinokoagulace samozřejmě doplňuje celkovou léčbu diabetu a jeho komplikací v prevenci diabetické proliferativní retinopatie.

Závěr

V současné době výrazně zdokonalené diagnostiky projevů diabetické retinopatie jsme při správném a včasném postupu schopni dostupnými léčebnými metodami zablokovat riziko vzniku praktické nebo úplné slepoty při mikroangiopatii retinálních cév. Podmínkou je správná a dlouhodobá kompenzace diabetu a rizikových faktorů.

Literatura

1. Orlidge A, D'Amore PA. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes

and smooth muscle cells. *J Cell Biol* 1987; 105: 1455–1462.

2. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 363–365.

3. Joussen AM. Is inflammation really so important in the pathogenesis of diabetic retinopathy? 9th EURETINA Congress 14.–17. May 2009, Nice, France.

4. Retmarker – Automatic detection of retinal changes. Available from www.critical-health.com.

5. Fiala JC. Reconstruct: a free editor for serial section microscopy. *J Microsc* 2005; 218: 52–61.

6. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98 (Suppl 5): 766–785.

7. Maia OO Jr, Takahashi BS, Costa RA et al. Combined laser and intravitreal triamcinolone for proliferative diabetic retinopathy and macular edema: one-year results of a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 291–297.

8. Cunha-Vaz JG, Fonseca JR, Abreu JR et al. Studies on retinal blood flow II. Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 809–811.

9. Anonymous. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796–1806.

10. Česka R. Ovlivnění diabetické retinopatie účinky fenofibrátu – studie FIELD. *Farmakoterapie* 2008; 3: 271–272.

11. Fišer I. Peeling membrana limitans interna v chirurgické léčbě diabetického makulárního edému. Dizertační práce 2008.

12. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991; 98 (Suppl 5): 807–822.

13. Barakat MR, Schachat P. Current management of diabetic macular edema. *Saudi J Ophthalmol* 2009; 23: 31–36.

14. Cunha-Vaz J. Anti-VEGF local treatment in high risk patients. 9th EURETINA Congress 14.–17. May 2009, Nice, France.

MUDr. Eva Rencová

www.fnhk.cz

e-mail: rencovae@fnhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 10. 6. 2009