

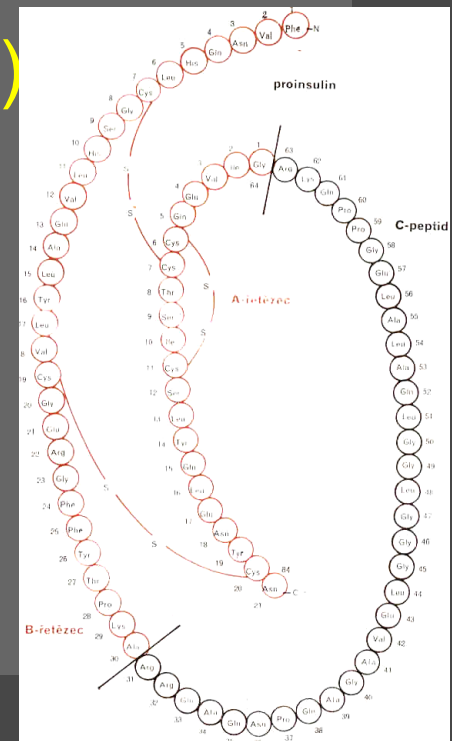
# Současné možnosti léčby diabetické retinopatie

**Daniela Vysloužilová**

**Oční klinika LF MU a FN Brno Bohunice**

# Diabetes mellitus- definice

- **Diabetes mellitus** je onemocnění charakterizované zvýšenou hladinou glukózy v krvi (**hyperglykemií**) důsledku **relativního či absolutního nedostatku inzulínu**, hormonu produkovaného v  $\beta$ -buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu



# Charakteristiky základních typů DM

- ◆ **Diabetes mellitus 1.typu** – v ČR cca 7% osob s DM
  - Úplné chybění produkce inzulínu
  - Vysoká metabolická labilita vyžaduje self-monitoring glykémie s úpravou dávek
  - Standardem intenzifikovaná léčba – 3-4 dávky/den nebo inz.pumpa
- ◆ **Diabetes mellitus 2.typu** – v ČR cca 91% osob s DM
  - Nedostatečná účinnost/produkce inzulínu
  - U většiny osob spojen s nadváhou a dalšími rizikovými faktory
  - Menší labilita, avšak přirozeně progreduje do závažnějších forem
  - Léčba dietou, perorálními antidiabetiky a (stále častěji) inzulinem

# Glykovaný hemoglobin HbA1c

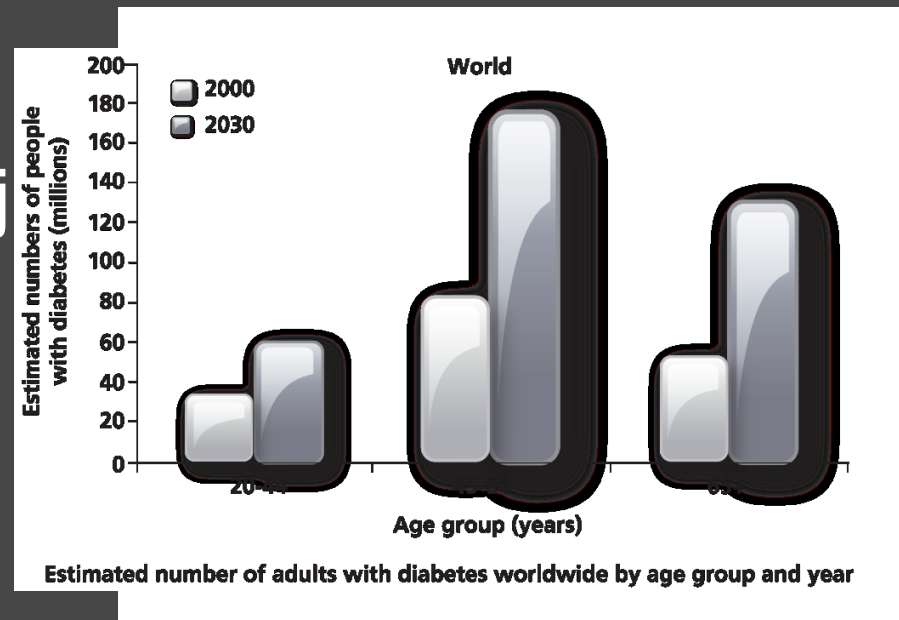
- Vzniká neenzymatickou reakcí (tzv. glykace) mezi hemoglobinem a glukózou
- Nepřímá informace o průměrné hladině glykémie v časovém období 4 - 6 týdnů
- Délka období odpovídá biologickému poločasu přežívání erytrocytů.
- U zdravého člověka se hodnoty HbA1c pohybují v rozmezí 2,8 – 4,0 % (28 - 40 mmol/mol)

Stupeň kompenzace	HbA1c
Výborná	□ 4,5 %
Uspokojivý	4,5 – 6,0%
Neuspokojivá	> 6,0 %

# Epidemiologie DM - FAKTA

- DM postihuje **5% světové populace** a jeho prevalence se zdvojnásobuje každou generaci
- Diabetická retinopatie (DR) je nejčastější příčinou slepoty pacientů do 65 let v rozvinutých zemích
- Komplexní preventivní a léčebné postupy redukuje ztrátu zraku o více než 90

V roce 2030 se očekává velký nárůst nově diagnostikovaných diabetiků ve věku 45-64 let



# Diabetes mellitus (pozdní komplikace)

1. retinopatie

2. nefropatie

3. diabetická noha

4. neuropatie

# Epidemiologie DR

- DR má 12% diabetiků
- Slepota 3% diabetiků

Trvání DM 20 let	Výskyt DR	Výskyt PDR
DM 1.typu	95%	50%
DM 2.typu	50 - 80%	10 - 30%

# Diabetická retinopatie (definice)

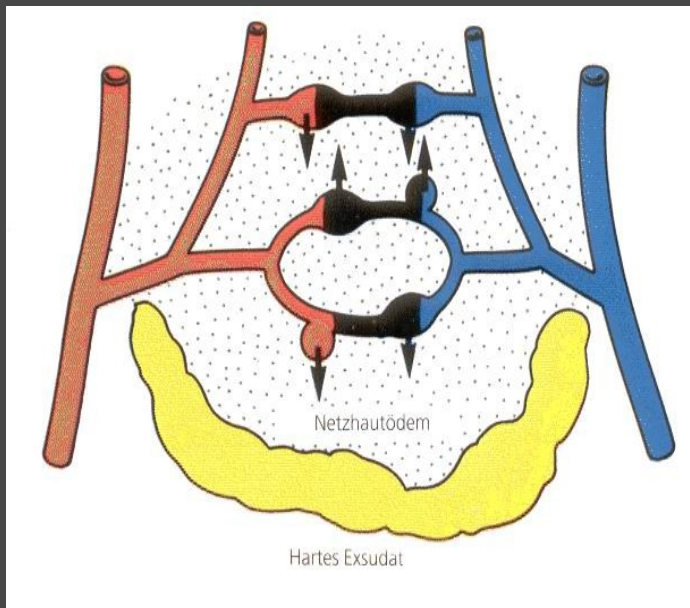
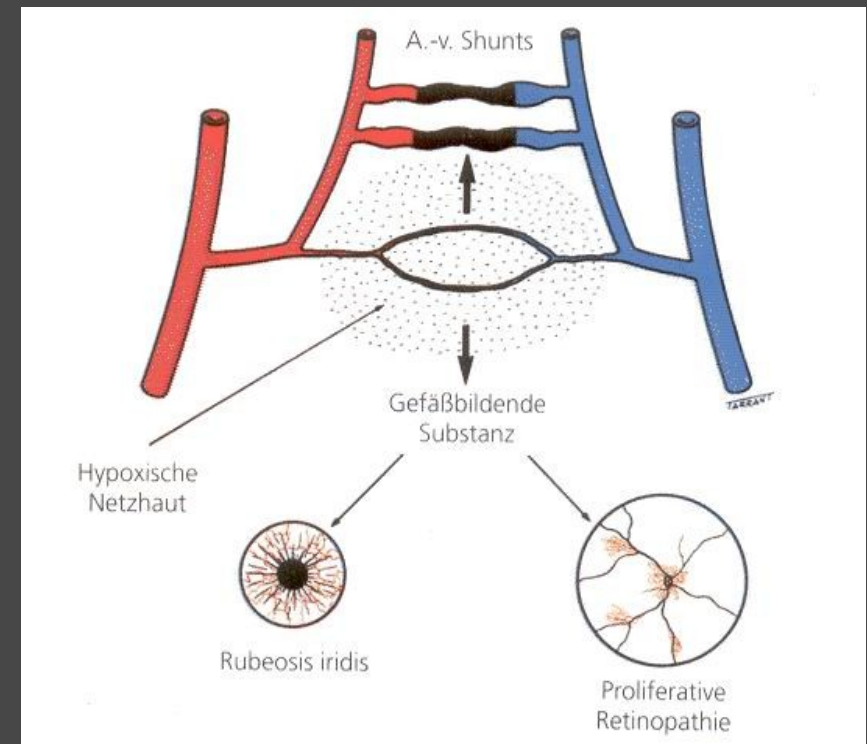
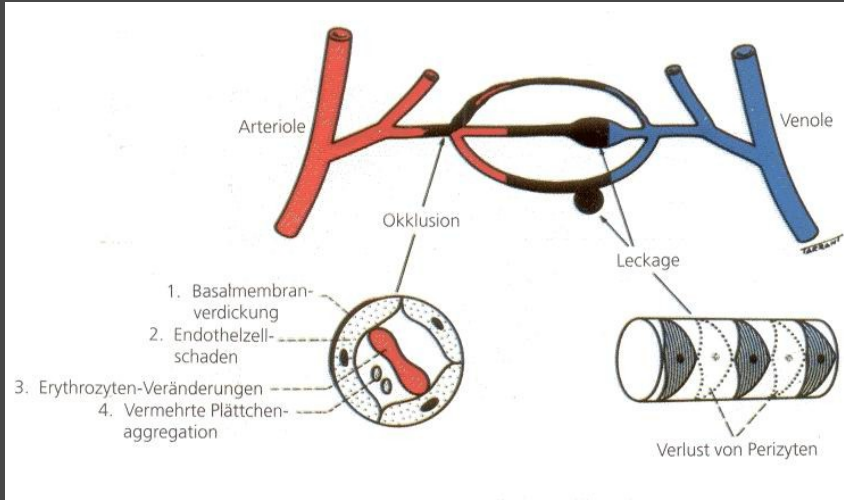
- Diabetická retinopatie je **mikroangiopatií**, tj. postižením sítnice na vaskulárním podkladě u pacientů s diabetem.
- Hlavní příčinou poklesu zrakové ostrosti je diabetický makulární edem



# Patofyziologie diabetické retinopatie

- mikroangiopatie
- ztluštění bazální membrány retinálních kapilár (glykoproteiny)
- porucha zevní a vnitřní hematoretinální bariéry (zvýšení cévní permeability) – edém a hromadění exsudátů
- úbytek a apoptóza pericytů a endotelových buněk sítnicových cév – hypoxie - stimulace růstu neovaskularizací (zvýšená hladina endotelových růstových faktorů – VEGF)

# Patofysiologie diabetické retinopatie



# Patofyziologie diabetické retinopatie

## •Vascular endothelial growth factor

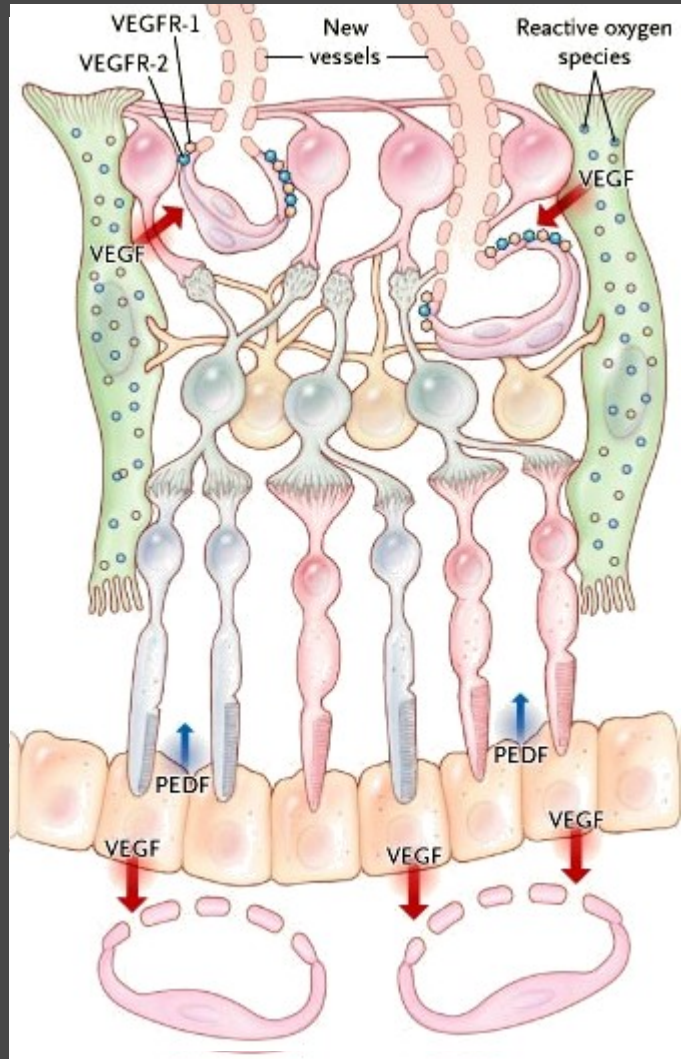
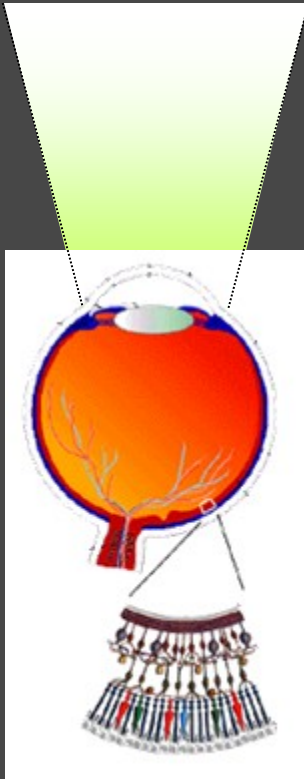
- ✓ zvyšuje cévní permeabilitu
- ✓ je obsažen v zevní plexiformní vrstvě a gangliových buňkách
- ✓ inicializuje neovaskularizaci

# Patofyziologie diabetické retinopatie

- **Placenta growth factor**

- ✓ přítomen pouze u PDR
- ✓ podporuje angiogenezi
- ✓ způsobuje progresi neovaskularizací
- ✓ je obsažen v cévních stěnách a perivaskulárně

# Patofyziologie vzniku DME je jiná než u VPMD



DME ↓

Prorůstání nových vlásečnic a vzestup kapilární permeability

Buňka endotelu

Fotoreceptory

Pigmentový epitel

Choroid

VPMD ↑

# Klasifikace diabetické retinopatie (DR)

Škála dělení DR podle Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – ETDRS)

**1. Neproliferativní DR (NPDR)**

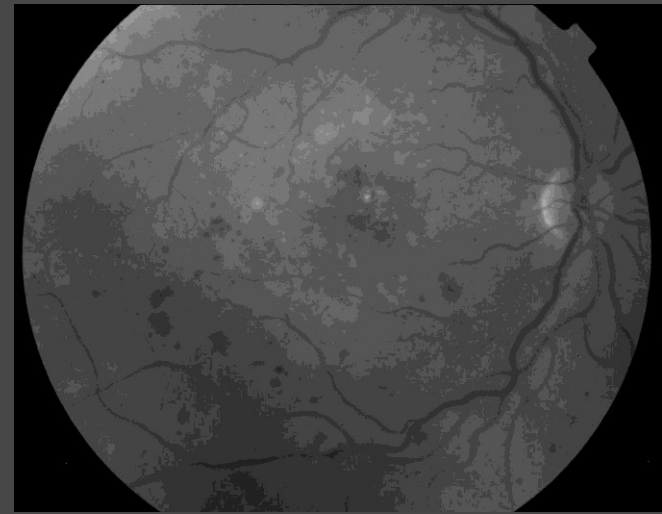
**2. Proliferativní DR (PDR)**

**3. Diabetická makulopatie (M)**

(každý stupeň DR může, nebo nemusí být doprovázen diabetickou makulopatií)

# Neproliferativní diabetická retinopatie NPDR

- (hemoragie-flebopatie-IRMA)
- NPDR I počínající (4-0-0)
- NPDR II středně pokročilá (4-1-0)
- NPDR III pokročilá(4-2-1)





# Normální sítnice

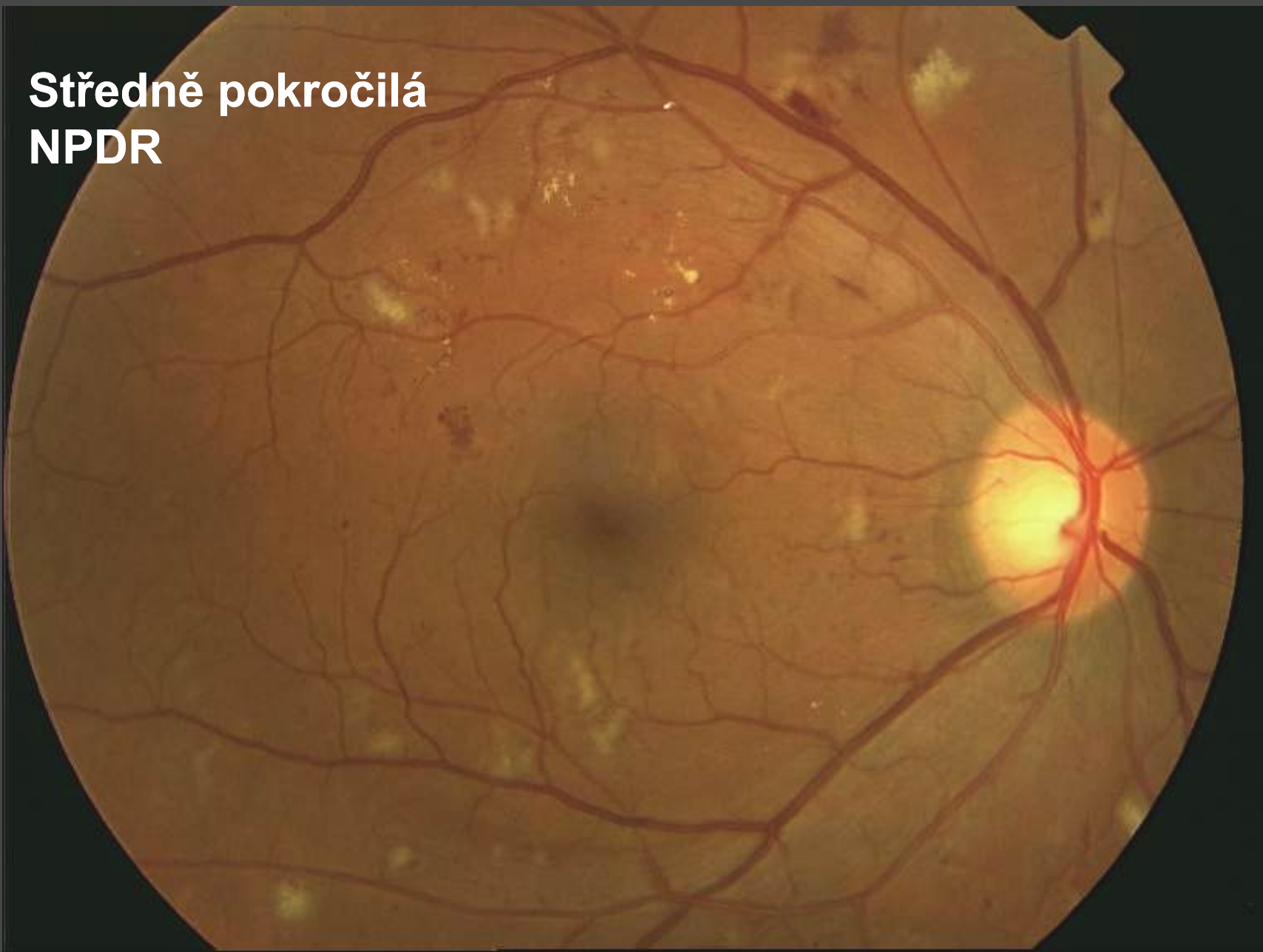




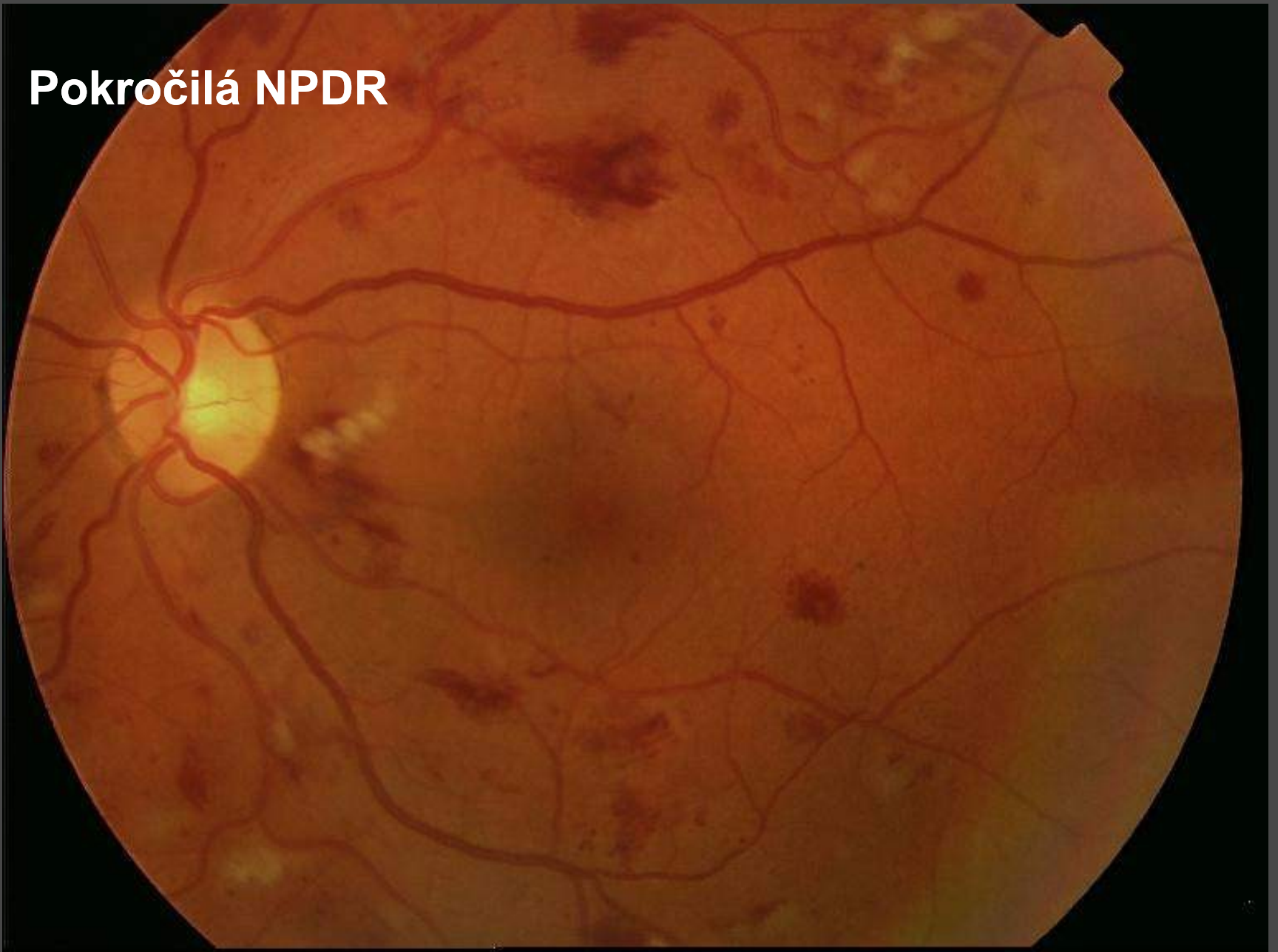
**Počínající NPDR**



**Středně pokročilá  
NPDR**

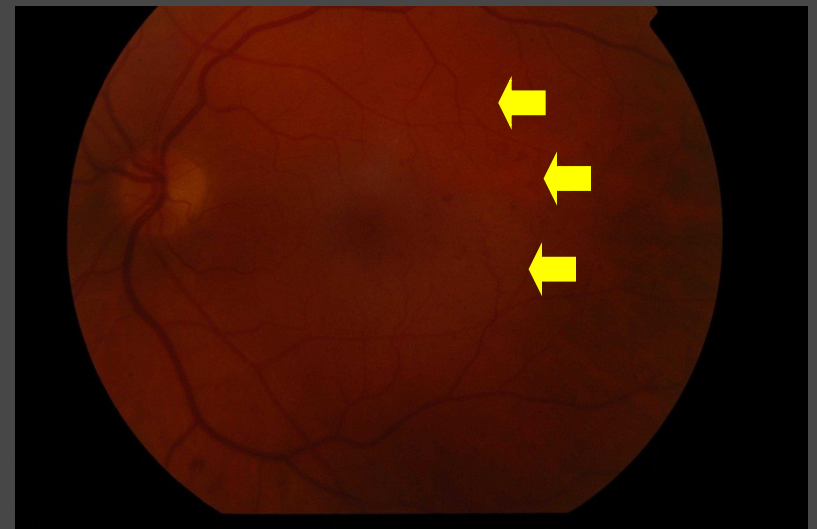


**Pokročilá NPDR**



# Terapie NPDR

- Laserová fotokoagulace (LFK) – fokální nebo panretinální
- U subkompenzovaných diabetiků zahájíme LFK již u NPDR II
- NPDR III je nejvýhodnější stadium pro zahájení LFK  
(riziko progresse do PDR 50-75 %).



# Syndrom časného normoglykemického zhoršení

- U pacientů s předpokládaným rychlým poklesem HbA1c z hladin 11% je riziko přechodného zhoršení DR (zahájení léčby inzulínem, změna na intenzifikovaný inzulin. režim)
- U těchto pacientů je doporučeno u NPDR III a u počínající PDR provést panretinální laserovou fotokoagulaci před zahájením intenzifikovaného léčebného režimu



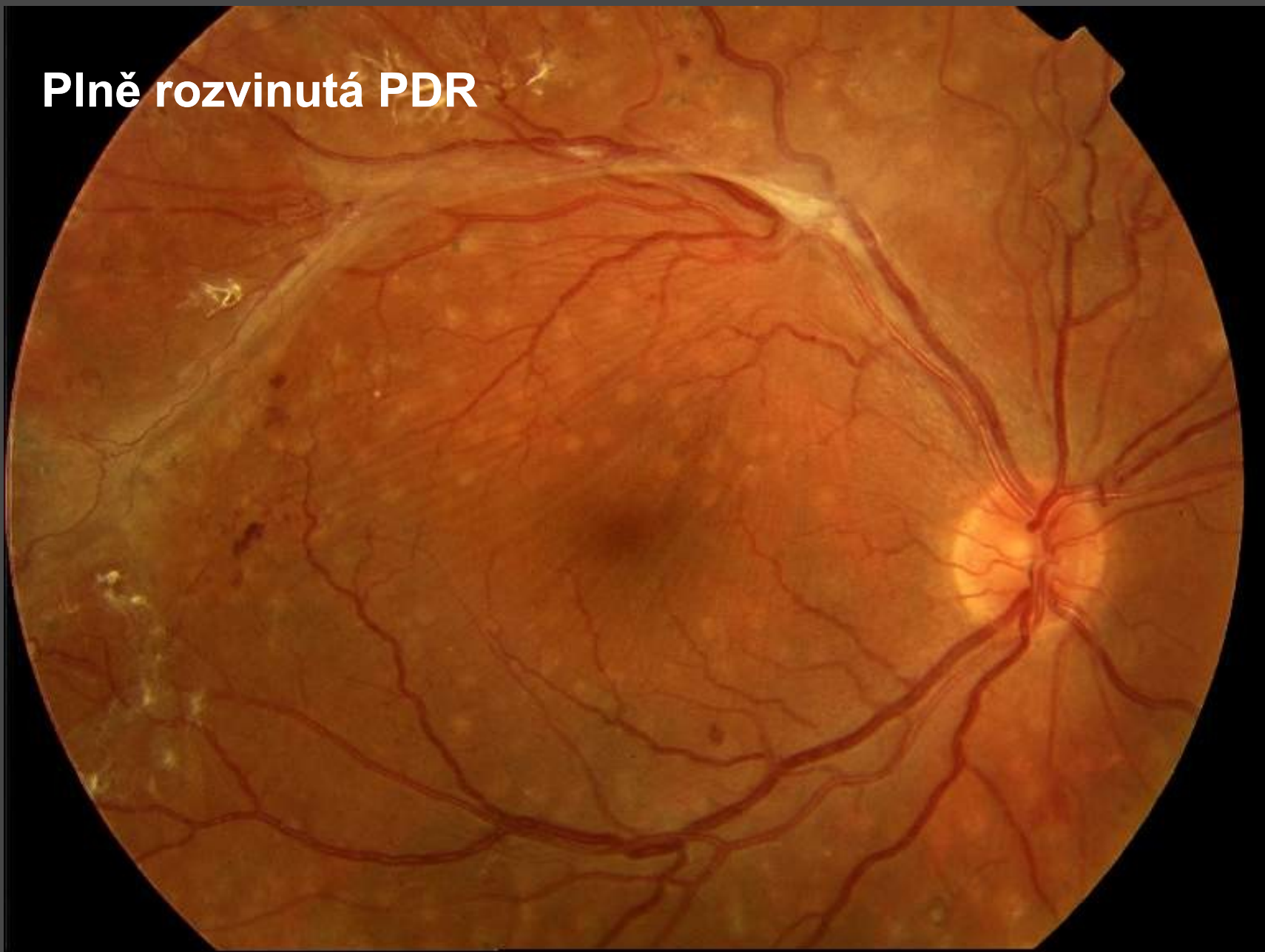
# Proliferativní diabetická retinopatie - PDR

- Přítomnost novotvořených cév na sítnici nebo na terči zrakového nervu
- PDR počínající – NVS, NVD  $< \frac{1}{4}$  PD, preretinální, retrovitreální hemoragie
- PDR pokročilá (riziková) – NVD  $\frac{1}{4} > PD$ , NVD  $< \frac{1}{4}$  PD nebo NVS dohromady s preretinální, retrovitreální nebo sklivcovou hemoragií

**Pokročilá PDR**



**Plně rozvinutá PDR**



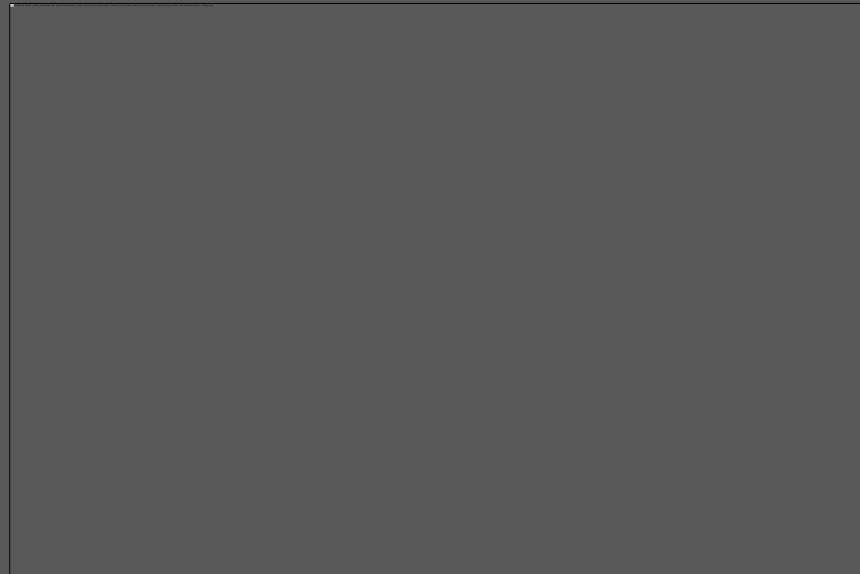


**Plně rozvinutá PDR**



# Terapie PDR

- Terapií počínající PDR je **panretinální laserová fotokoagulace**
- V případě neovaskularizací na papile, bez fibroproliferativní složky lze aplikovat **anti VEGF preparát**



# Terapie PDR

## PPV – pars plana vitrektomie

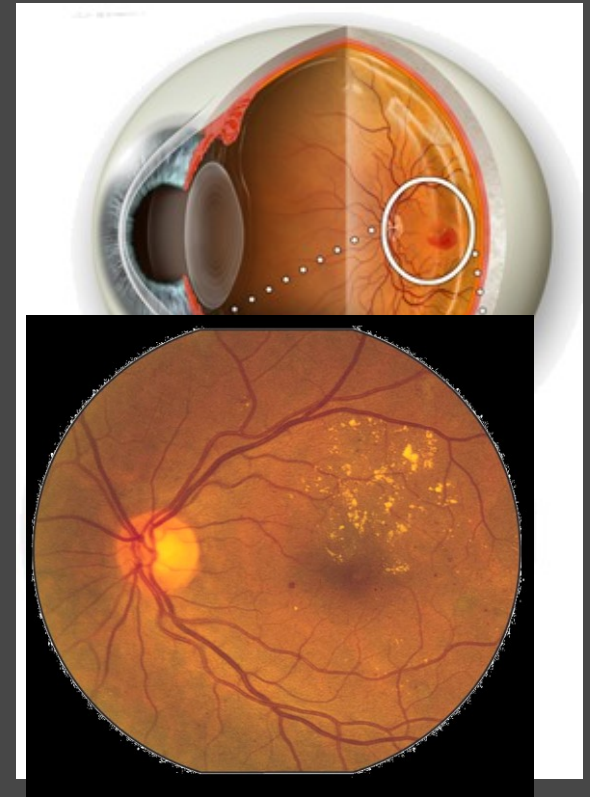
- Neresorbující se hemophtalmus (více než 8 týdnů)
- Trakční odchlípení sítnice ohrožující makulu
- Pokročilá progresivní fibrovaskulární proliferace
- Floridní PDR nereagující na LFK a antiVEGF
- Makulární edém nereagující na LFK nebo antiVEGF

# Diabetická makulopatie (M)

- postihuje **33 % diabetiků** po 8 - 10 letech trvání choroby
- **nejčastější příčina ztráty vizu** při diabetické retinopatii
- vyskytuje se hlavně u diabetiků 2.typu
- ve vztahu ke ztrátě vizu předčí i komplikace proliferativní DR (trakční amoce, hemoftalmus, neovaskulární glaukom)

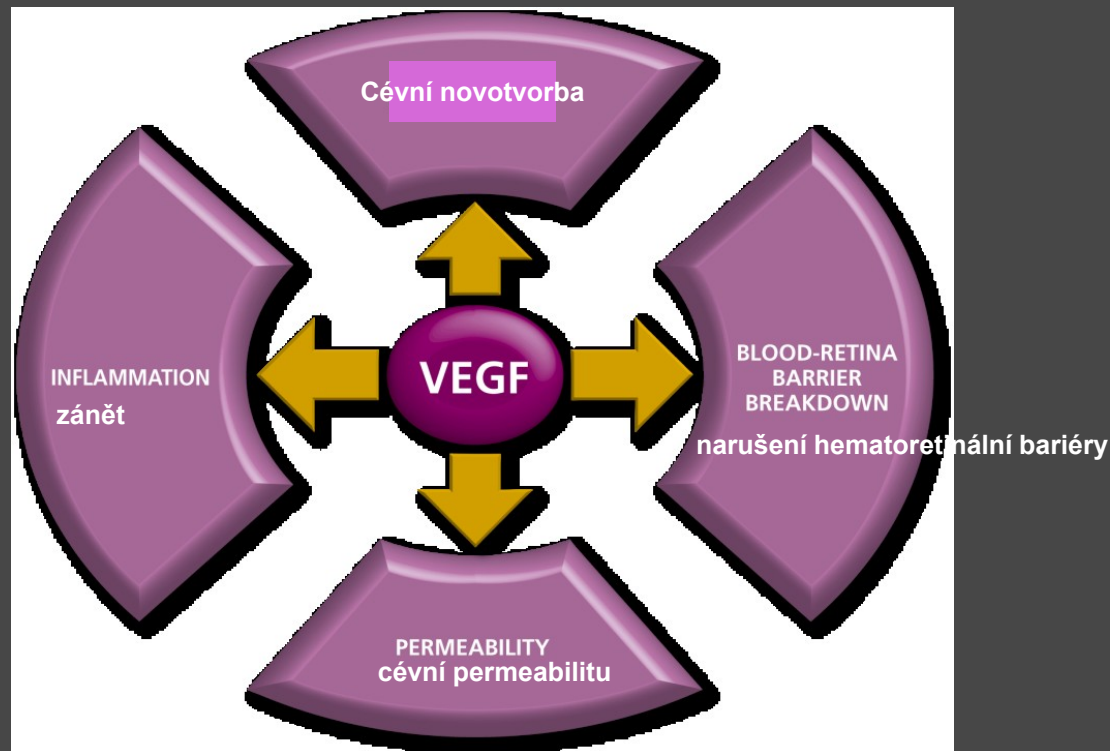
# Diabetický makulární edém

- **nárůst centrální tloušťky sítnice** způsobené nahromaděním tekutiny a lipidových metabolitů
- nahromadění je způsobeno **zvýšenou propustností sítnicových kapilár**
- dojde k porušení nebo **zničení fotoreceptorů** v centru makuly, což je příčinou následné ztráty vizu

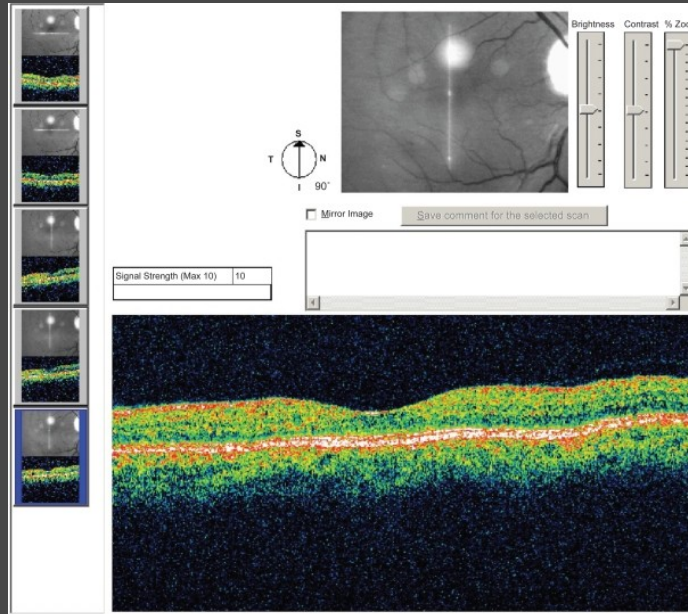


# VEGF hraje hlavní úlohu ve vývoji a progresi DME

VEGF podporuje angiogenezi, cévní permeabilitu, zánět a narušení hemoretinální bariéry. Tyto jevy přispívají k vzniku a rozvoji DME.

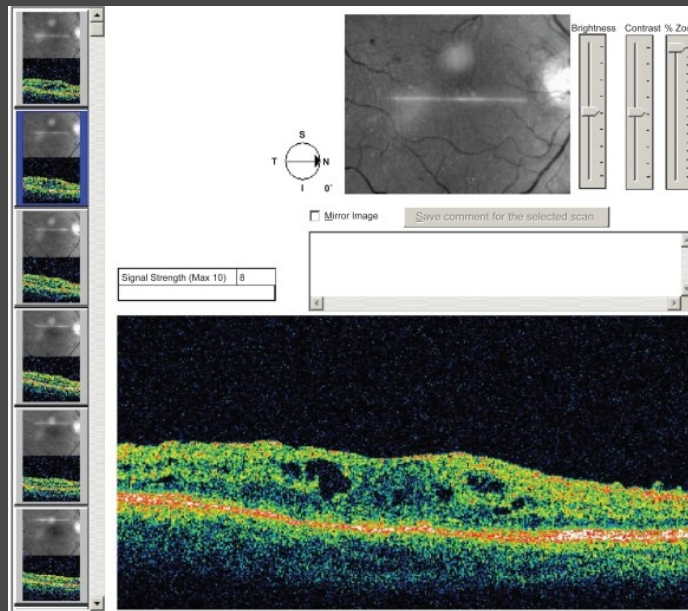
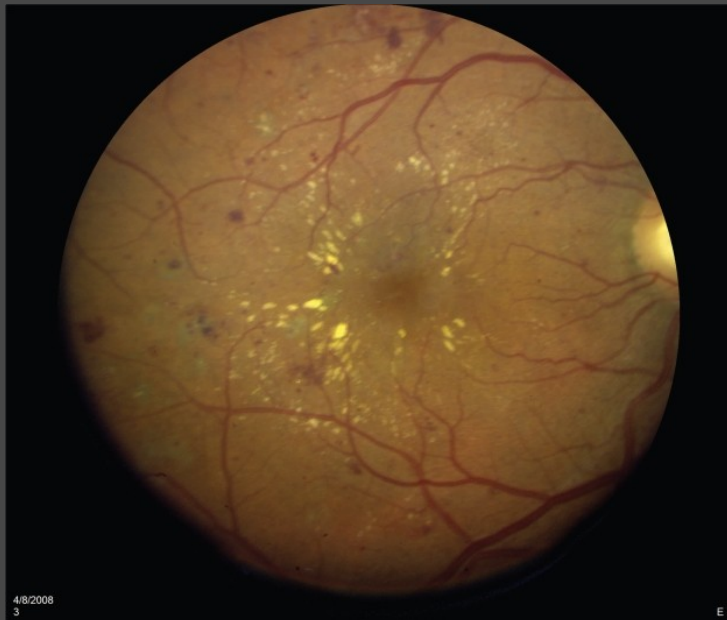






Zdravá makula

OCT



DME –  
mikroaneurisma-  
ta, retinální  
krvácení

na OCT je vidět  
zvýšená tloušťka  
retiny

# Diabetická makulopatie (rozdělení)

- **Fokální** - edém fokální
- **Difuzní** - edém plošný zasahující celou makulu
- **Ischemická** (vzácná)



# Fokální makulopatie



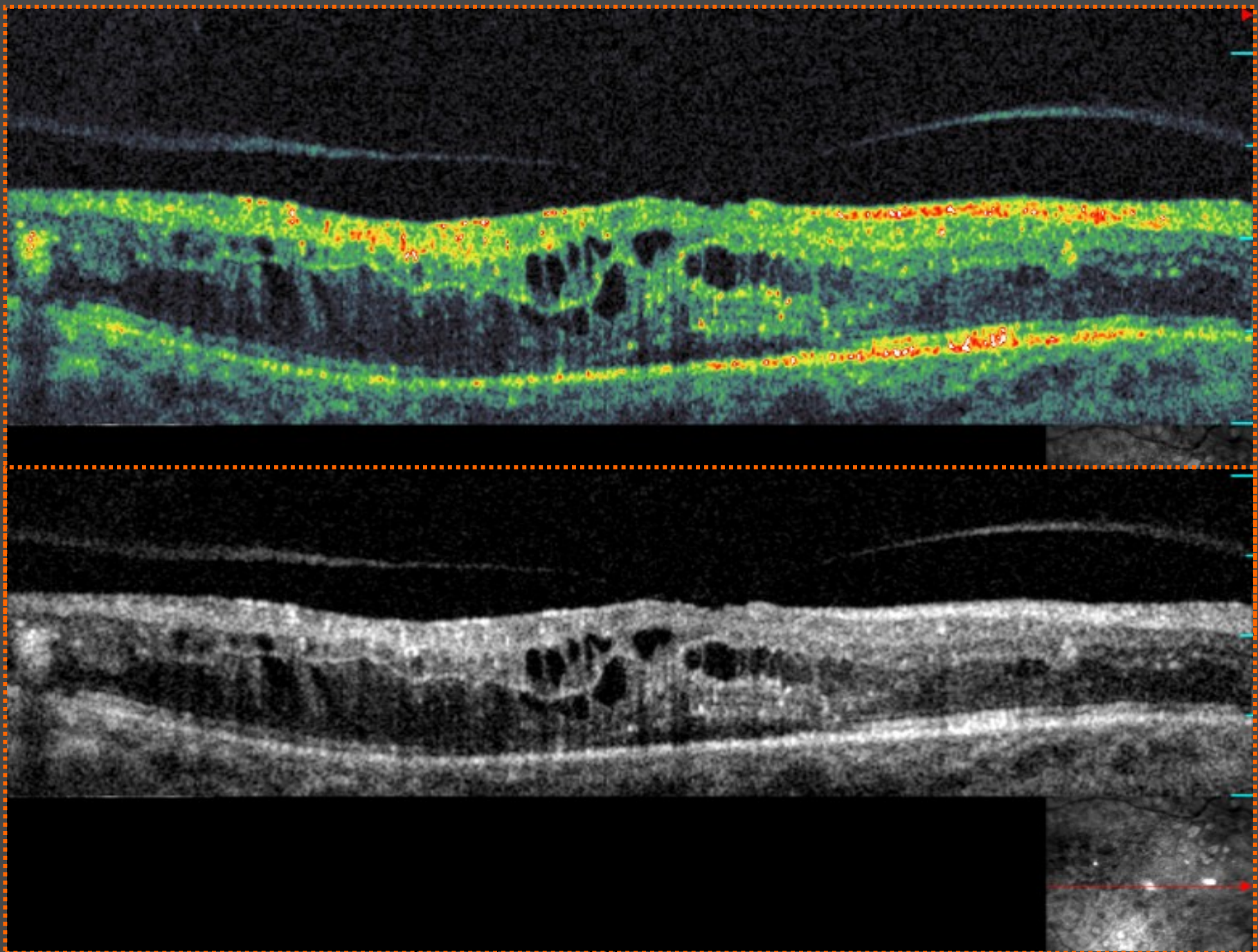
**Difúzní makulopatie**



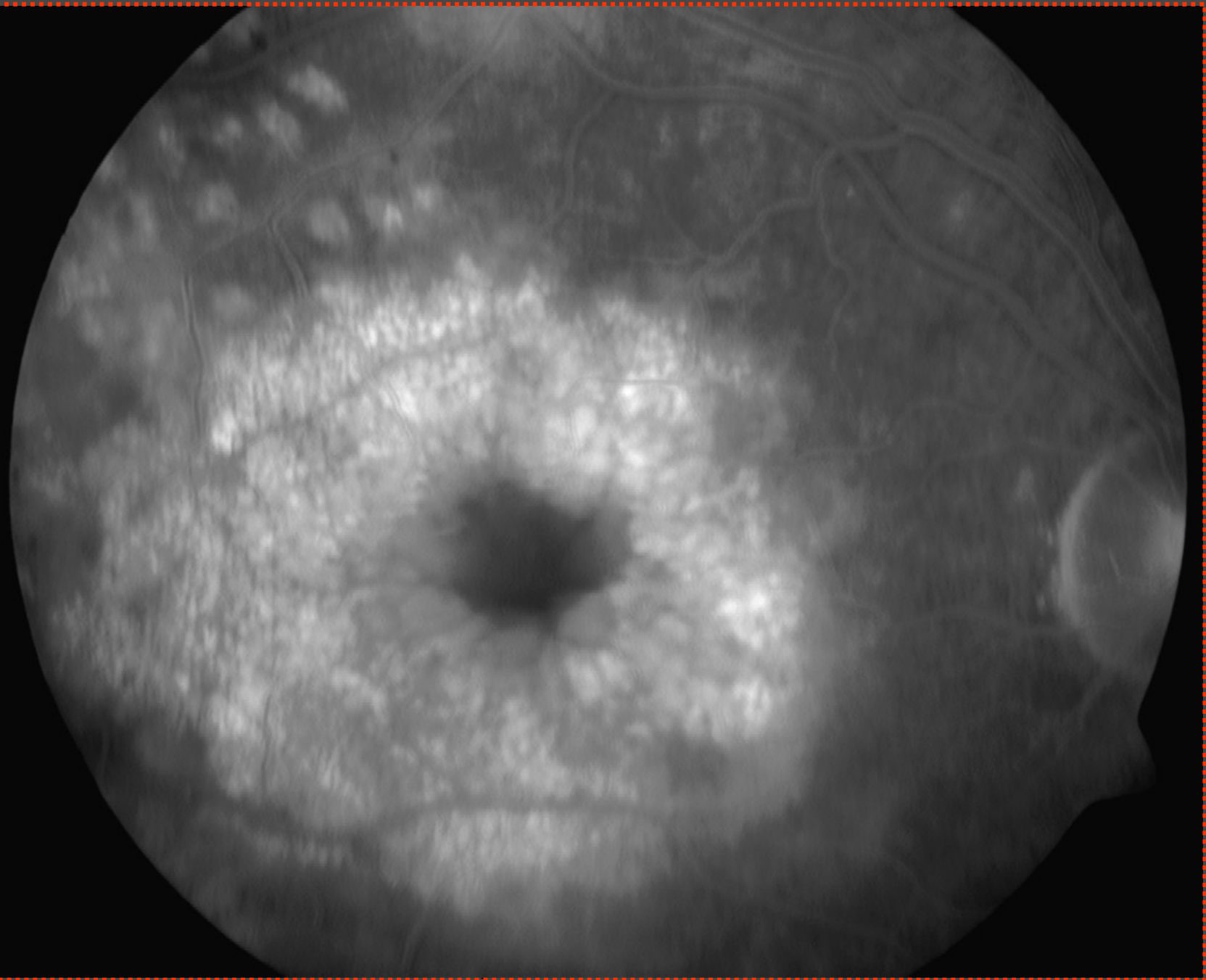
**Ischemická  
makulopatie**







komplikace Olomouc



komplikace Olomouc

# Klíčové cíle léčby

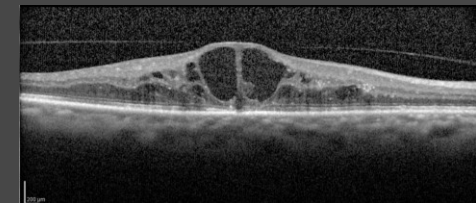
→ Zachování nebo zlepšení užitečného vidění pacienta

- Redukce makulárního edému



- Zlepšit pacientovu kvalitu života

- Ideálně zlepšit rozostřené vidění a umožnit pacientovi znovu číst

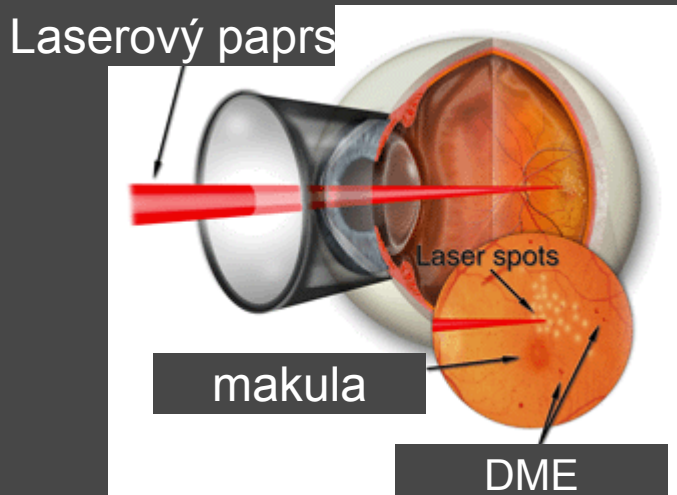


# Léčba DME - konzervativní postup

- **Calcium dobesilát** – syntetické venofarmakum snižující propustnost kapilár (Danium, Dobica, Doxium)
- **Rutosidum** – flavonoid s protiedémovým a venoprotektivním účinkem (Anavenol, Ascorutin)
- **Sulodexidum** – glykosaminoglykan snižující viskozitu plasmy snížením hladiny fibrinogenu (Vessel Due F – Alfa Wassermann)
- **Captopril** – ACE inhibitor, který snížením TK pozitivně působí na hematookulární bariéru (Tensiomin, Capoten, studie EUCLID, DIRECT)
- **Somatostatin** – působí antagonisticky proti faktorům působícím neogenezi (studie Sandostatin LAR)
- **Inhibitory proteinkinázy C** – inhibice neovaskularizace
- **Statiny a fibráty** – ovlivnění metabolismu lipidů

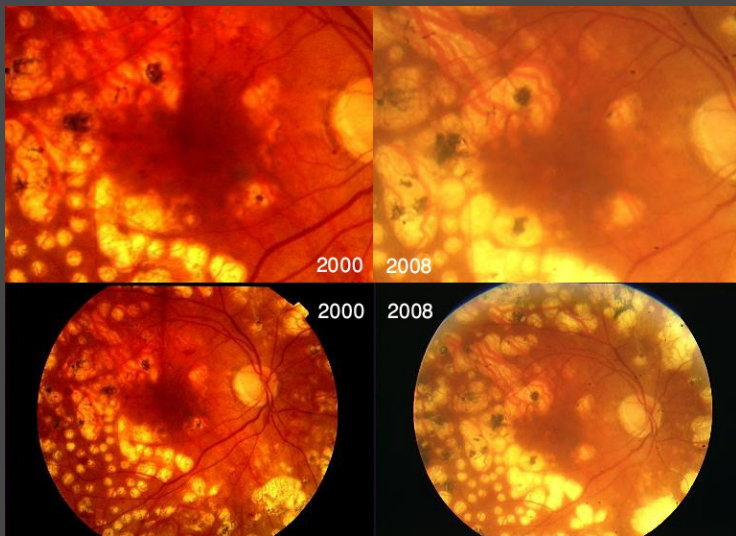


# Laserová terapie je doposud zlatým standardem léčby DME



## ▪ Nevýhody:

- destruktivní, ireverzibilní metoda - částečně poškozuje sítnici
- nemá 100% úspěšnost (laser selhává asi u 12 % očí)
- zužuje pacientovi zorné pole
- způsobuje částečnou šeroslepost
- proto jsou hledány alternativy laserové fotokoagulace





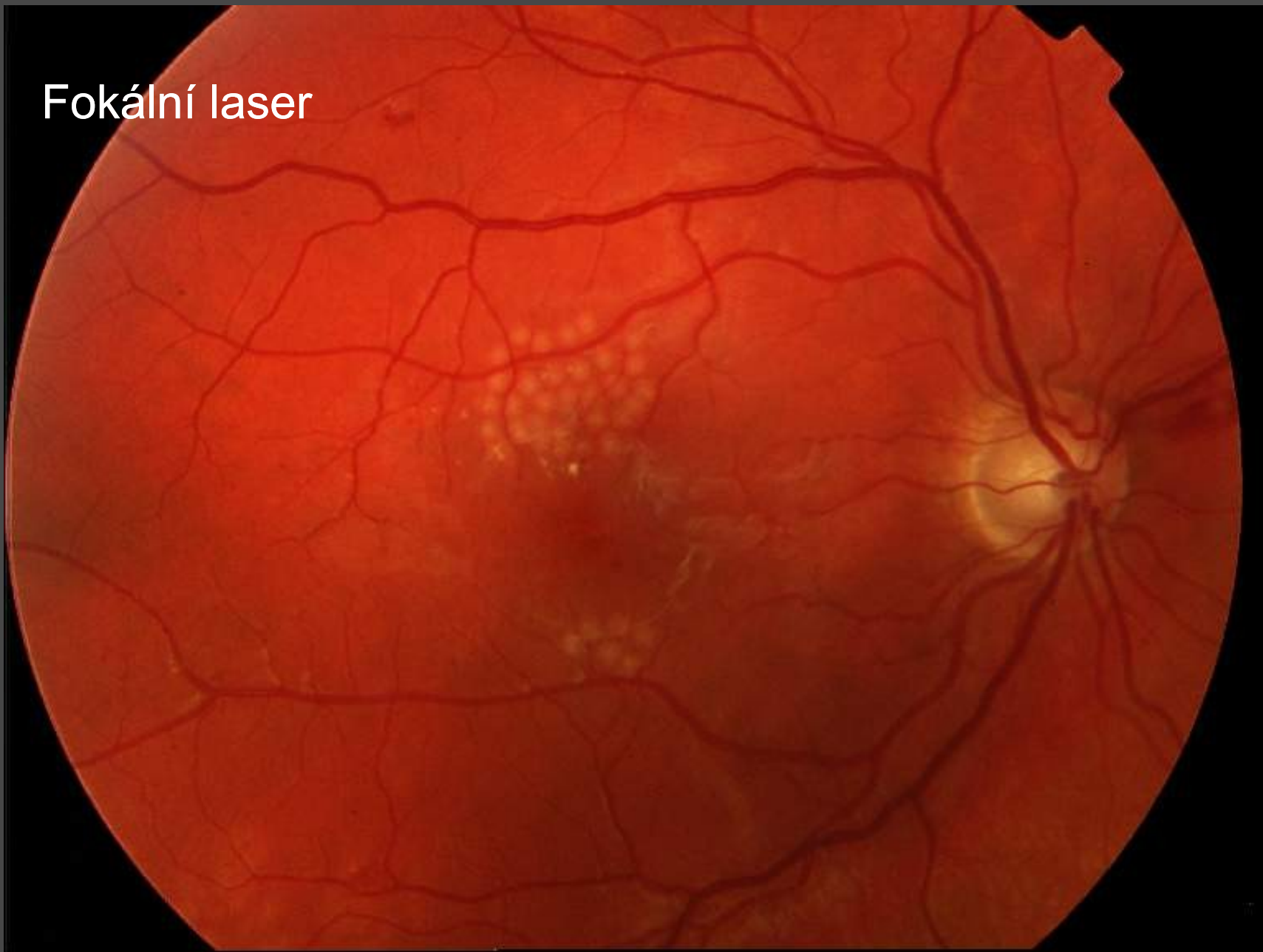
# Laserová terapie DME

1.fokální

2.mřížková (grid)



Fokální laser



Mřížka



# Studie ETDRS

- Prokázala, že fokální laserová fotokoagulace vede ke snížení rizika ztráty ZO z 24 % na 12 %
- Laser ale selhává asi u 12 % očí
- Proto jsou hledány alternativy laserové fotokoagulace



# Léčba DME – IVT aplikace

- **AntiVEGF preparáty** (ranibizumab, aflibercept) –  
blokace růstových faktorů neovaskularizací
- **Kortikoidy** (triamcinolon, dexamethason) –  
blokace zánětlivých faktorů, antiedematosní  
efekt)
- **Kombinovaná terapie** - IVT terapie + laser  
- IVT terapie + operace

# Terapie DME – antiVEGF

- U pacientů s DM byly ve sklivci prokázány vyšší hladiny VEGF – hypoxie
- Intravitreální aplikace antiVEGF preparátů – blokáce růstových faktorů neovaskularizací – redukce edému centra sítnice
- U dobře kompenzovaných pacientů s DME
- U pacientů s přetrvávajícím DME i přes provedenou laserovou fotokoagulaci
- U pacientů s vysokým DME kombinace anti VEGF a následné laserové fotokoagulace

# Léčba DME anti VEGF preparáty

- **Ranibizumab a aflibercept**
- **Intravitreální transkonjunktivální podání** za aseptických kautel lékařem se zkušeností s nitrooční operativou
- **Léčba schválená SÚKLeM**
- Aplikace léku v omezeném počtu center – **centrová léčba**
- **Pacient musí splnit určitá celková a oční kritéria**
- **Jednotlivá dávka 50 $\mu$ l (0,5mg)**
- **Hrazená ZP**
- Léčba je podávána **jednou měsíčně v** a pokračuje **do dosažení maximální zrakové ostrosti** - stabilní zraková ostrost ve třech po sobě jdoucích měsíčních hodnoceních
- Následné sledování zrakové ostrosti jednou měsíčně
- Při opětovné ztrátě zrakové ostrosti je léčba znovu zahájena, dokud není opět dosaženo stabilní zrakové ostrosti po tři po sobě jdoucí měsíce.



# Léčba DME anti VEGF preparáty

## Podmínky úhrady:

1. Aktuální hodnota HbA1c  $\leq$  7% (HbA1c  $\leq$  70mmol/mol) ne starší než 3 měsíce
2. Celkový cholesterol  $\leq$  4,8mmol/l
3. Doba trvání DME  $\leq$  1 rok
4. Oční kritéria (centrální tloušťka sítnice, hodnota vizu, absence jiného onemocnění makuly, selhání laserové terapie)
5. Dobrá compliance pacienta a diabetologické zázemí

## Vylučující kritéria pro úhradu:

1. Stav po iktu
2. TK > 140/90mmHg
3. Diab. nefropatie s hladinou sérového kreatininu >180 $\mu$ mol/l
4. Pokročilá proliferativní diabetická retinopatie

# Léčba DME - chirurgie

- Vyhrazena pro **pacienty nereagující** na jinou léčbu
- **Pars plana vitrektomie** - odstranění sklivce a vnitřní limitující membrany pro zlepšení oxygenace sítnice a zlepšení průniku farmak
- V poslední době často předchází nebo peroperační aplikace antiVEGF látek - **antiVEGF asistovaná PPV**

# Četnost kontrol a dispenzarizace nemocných

- Pravidelně, každoročně u pacienta bez DR
- Častěji (po 6 měsících nebo 3 měsících) podle stupně DR, během těhotenství, při zavedení intenzifikované terapie inzulinem inzulinovou pumpou nebo po transplantaci pankreatu
- Měsíčně u pacientů na antiVEGF léčbě

# Závěr

- Klíčovou roli v léčbě očních komplikací diabetu hraje celkový stav kompenzace pacienta – nezbytnou podmínkou úspěchu léčby je spolupráce pacient – diabetolog - oftamolog
- Při každém vyšetření diabetika je potřeba si uvědomit, že máme před sebou pacienta, který trpí většinou několika pozdními komplikacemi diabetu zároveň. Tyto jej více, či méně omezují v běžném denním životě. Musíme k němu přistupovat individuálně s cílem zachovat do budoucna užitečné zrakové funkce.
- Většina těchto pacientů je polymorbidních a rizikových.

**Děkuji za pozornost**  
[dvyslouzilova@fnbrno.cz](mailto:dvyslouzilova@fnbrno.cz)

