

Nové trendy v diagnostice a léčbě diabetického makulárního edému

doc. MUDr. Bohdana Kalvodová, CSc., MUDr. Jan Kalvoda, Ph.D.

Oční klinika 1. LF UK v Praze a VFN v Praze

Diabetický makulární edém je závažnou komplikací obou typů diabetes mellitus a nejčastější příčinou zhoršení centrální zrakové ostrosti diabetiků. Je definován jako ztlustění sítnice podmíněné akumulací tekutiny a/nebo tvrdých exudátů v centru nebo v blízkosti centra makuly. Riziko vzniku a progresu diabetického makulárního edému stoupá s trváním diabetu, hyperglykemií, systémovou hypertenzí a pokročilostí diabetické retinopatie. V přehledovém článku jsou popsány patogeneze, klinický obraz, diagnostika a terapie diabetického makulárního edému.

Klíčová slova: diabetický makulární edém, patogeneze, klinická klasifikace, diagnostika, terapie.

New trends in diagnosis and therapy of diabetic macular edema

Diabetic macular edema is the most important complication of both types of diabetes mellitus and the most common cause of visual impairment in patients affected by diabetes mellitus. A diabetic macular edema is defined as a retinal thickening caused by accumulation of fluid and/or hard exudates involving or approaching the center of the macula. Risk factors for the occurrence and progression of diabetic macular edema are duration of diabetes, hyperglycemia and systematic hypertension and severity of diabetic retinopathy. In the review article pathogenesis, clinical definition, diagnosis and therapy of the diabetic macular edema are described.

Key words: diabetic macular edema, pathogenesis, clinical definition, diagnosis, therapy.

Interní Med. 2013; 15(1): 19–21

Diabetický makulární edém (ME) je jedna z hlavních příčin zhoršení zrakové ostrosti (ZO) nebo ztráty zraku u pacientů s neproliferativní nebo proliferativní diabetickou retinopatií (DR). Poškození sítnice v místě makulární krajiny na podkladě ME bezprostředně ohrožuje centrální ZO, což může podstatně ovlivnit kvalitu života diabetiků. Nové studie ukázaly, že v současné době vznikne ME v průběhu života u více než 40 % pacientů s diabetem (diabetes mellitus, DM) 1. typu. Ve studiích z 80. let minulého století se naopak uvádí, že toto onemocnění převládalo u nemocných 2. typu DM. Alarmující je, že incidence ME rapidně stoupá s nárůstem DM v populaci.

Diabetický ME je chronické mikrovaskulární a neurodegenerativní onemocnění sítnice, jehož preklinická fáze může trvat 5–20 let. V tomto období vznikají sotva znatelné funkční a histopatologické změny v sítnici. DR a některé typy diabetického ME (např. klinicky signifikantní ME, KSME) paradoxně nejsou diagnostikovány na základě funkčních změn, resp. poklesu ZO, avšak na základě morfologického nálezu na sítnici (1). Příznaky jednostranného či oboustranného nebolestivého zhoršení ZO na podkladě diabetického ME se obvykle vyvíjí pomalu. Patogeneze ME je multifaktoriální a na jeho vzniku a progresi se podílejí hyperglykemie, hyperlipidemie a systémová hypertenze. Tyto faktory mají podstatnou úlohu při vzniku závažného poškození

endotelových buněk sítnicových cév. Kromě poruchy hematoretinální bariéry (HRB) jsou dalšími faktory zvýšená hladina vazoaktivních faktorů v oku a stav vitreoretinálního rozhraní. Zobrazovací metody, jakými jsou fluorescenční angiografie (FAG) a optická koherenční tomografie (OCT) s vysokou rozlišovací schopností (obrázek 1), pomáhají určit, který z těchto faktorů je hlavní příčinou makulárního poškození. Laserová koagulace (LK) sítnice je dosud zlatým standardem léčby tohoto onemocnění. Výsledky recentních klinických studií také ukazují, že opakovaná nitrooční aplikace inhibitorů angiogenních růstových faktorů (RF) může mít příznivý terapeutický účinek, a to zejména v kombinaci s LK a/nebo chirurgickou léčbou, pars plana vitrektomií (PPV).

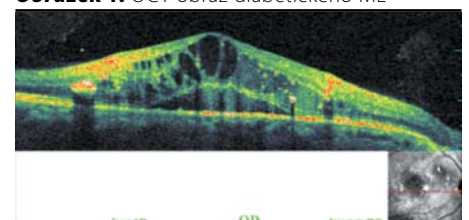
Patofyziologie

ME je charakterizovaný abnormálním ztlustěním sítnice na podkladě akumulace tekutiny v její anatomicky predisponované centrální části, tedy v makule. Tekutina se hromadí v sítnici buď uvnitř buněk, nebo extracelulárně v zevní plexiformní a vnitřní jádrové vrstvě. Intracelulární edém neboli také cytotoxický edém vzniká při neporušené HRB změnou distribuce iontů v sítnicových buňkách, v jejímž důsledku se uvnitř buněk nadměrně hromadí ionty sodíku (Na^+). Histopatologické studie prokázaly, že se intracelulární edém vyskytuje ještě před přítomností

extracelulárního edému a vzniká v gliálních buňkách sítnice, především v Müllerových buňkách. Intracelulární edém může být vyvolán hromaděním neurotransmiterů (glutamátu) nebo kyseliny mléčné nebo může být bezprostředním důsledkem ischemie, traumatického nebo toxického poškození buněk sítnice (2). Extracelulární edém je přímo spojený s otevřenou vnitřní nebo zevní HRB. Zvětšení extracelulárního prostoru sítnice vede ke zvýšení tloušťky sítnice v makule.

Fyziologicky HRB odděluje dva kompartmenty oka, cévní systém oka a neurosenzorickou sítnici, kontroluje a omezuje volný pohyb složek plazmy (proteinů) do sítnice, zabraňuje přestupu makromolekul z cévního systému oka do sítnice a naopak a udržuje homeostázu uvnitř neurosenzorické sítnice. Vnitřní HRB tvoří endotelové buňky sítnicových kapilár s intercelulárními spoji (zonula occludentes), zevní HRB pak těsné spoje mezi buňkami pigmentového epitelu sítnice. Jsou známy některé faktory, které mohou způsobit a ovlivnit rozvoj diabetického ME poškozením mikrovaskulárních sítnicových struktur (arteriol,

Obrázek 1. OCT obraz diabetického ME



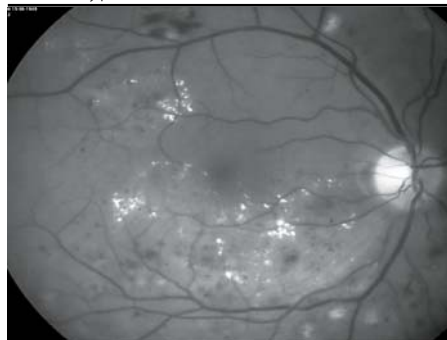
kapilár a venul). Leukocyty zprostředkují poškození endotelových buněk vazbou na destičky a vyvolávají expresi adhezivních molekul, zvyšují leukostázu a adherující leukocyty přímo způsobují zánik endotelových buněk. Také angiogenní RF regulují bariérové vlastnosti endotelových buněk. Jednou z nejdůležitějších molekul je vascular endothelial growth factor (VEGF), který způsobuje hyperpermeabilitu cév, jejichž endotel byl poškozený leukocyty. Klíčovou roli v aktivaci RF má hypoxie a hyperglykemie, přičemž zvýšení RF v oku koreluje se závažností celkového onemocnění a rizikem vzniku ME. Také angiotenzin II vyvolává zánět stěny sítnicových cév a zvýšení jejich propustnosti. Produkty pokročilé glykace (AGEs) způsobují oxidační stres, strukturální změny na rozhraní sklivce a sítnice a ztlustění bazální membrány kapilár.

Ztráta pericytů, poškození a ztráta endotelových buněk a zesílení bazální membrány kapilár zodpovídají za časnou poruchu HRB (3). Na rozvoji diabetického ME se může podílet i přiložená zadní plocha sklivce k sítnici, respektive k vnitřní limitující membráně sítnice. Je prokázáno, že úplné odloučení zadní plochy sklivce má ochranný vliv před vznikem ME a u pacientů s odloučením sklivce od sítnice se pravděpodobně mnohem méně rozvíjí ME. Naopak nedostatečné odloučení sklivce od sítnice a přítomnost jakékoliv trakce vede ke zvýšení transudace, což může podpořit vznik ME. Patogeneze diabetického ME je, na rozdíl od ME jiné etiologie (např. ME u žilních okluzí sítnice či ME u zánětlivých onemocnění oka), multifaktoriální. Z tohoto pohledu můžeme diabetický ME klasifikovat na prevalentně (retino)vaskulárního původu nebo non(retino)vaskulárního původu, u kterého nacházíme také změny ve vrstvě pigmentového epitelu sítnice, či přítomnost trakce sklivce na rozhraní sklivce a sítnice.

Klinický obraz

U obou typů DM se funkční a anatomické změny v neurosenzorické sítnici vyskytují dříve než změny cévní. Diabetici nemají v časném období specifické zrakové obtíže, avšak senzitivní metody prokázaly pokles citlivosti pro modro-žlutou barvu, pokles kontrastní citlivosti a změny v elektroretinogramu, které svědčí pro dysfunkci sítnice. Následně cévní změny se týkají zejména poruchy HRB. Morfologické léze, které tvoří klinický obraz diabetického ME, jsou tečkovité sítnicové hemoragie, mikroaneuryzmata, sítnicové exudáty (tzv. „tvrdé“ exudáty) a edém. Diabetický ME je charakterizovaný fokálním edé-

Obrázek 2. KSME pravého oka u nemocného s DM 2. typu



mem, difúzním a/nebo cystoidním edémem. ME může být poměrně často spojený s ischemií sítnice, kdy je kapilární síť v makule porušena a v centru makuly je foveolární avaskulární zóna rozšířena.

Exudáty jsou precipitáty proteinů plazmy, které prosakují ze sítnicových cév. Typické exudáty jsou ostře ohraničené bělavé léze přibližně velikosti mikroaneuryzmat, avšak později se mohou zvětšovat, splývat a vytvářet rozsáhlé konglomeráty. Exudáty se mohou vyskytovat ojediněle nebo ve skupinách a mohou být uspořádány koncentricky kolem bodu prosakování a vytvářet prstence (obrázek 2). Tvrdé exudáty se vyvíjí později než mikroaneuryzmata a sítnicové hemoragie. U většiny očí jsou exudáty doprovázeny ME, který má destruktivní vliv na neuronální tkáň sítnice. Přítomnost exudátů a edému v makulární krajině, které tvoří obraz tzv. diabetické makulopatie, indikuje progresi onemocnění v potenciálně ZO ohrožující stádium (1). ZO významně ohrožuje KSME. Fokální změny, tedy přítomnost tvrdých exudátů (transudátů, depozit lipidů) a ztlustění sítnice, které KSME podmiňují, jsou zcela nebo částečně v oblasti jednoho papilárního diametru, tedy 1500µm od centra makuly.

Diagnostika

Základní vyšetřovací metody ke stanovení diagnózy diabetického ME jsou: a) biomikroskopické vyšetření zadního segmentu oka na šterbinové lampě pomocí diagnostických kontaktních či bezkontaktních čoček, b) FAG a fotografie makuly v bílém nebo bezčerveném (red-free) osvětlení a c) OCT (4). Kromě biomikroskopického vyšetření na šterbinové lampě řadíme tato vyšetření mezi specializované oční diagnosticko-zobrazovací metody. Vyšetření fundu provádí sítnicový specialista po dilataci zornice. Farmakologickou dilataci zornice každého oka provádíme běžně pomocí 2,5% fenylefrinu (sympatomimetikum) a 1% tropikamidu (parasypatolytikum).

Biomikroskopie

Při zjišťování stavu makuly a vitreoretinálního rozhraní jsou nejvhodnější plankonkávni kontaktní vyšetřovací čočky (přímá biomikroskopie) nebo asférické bezkontaktní čočky o síle 70 nebo 90 D (VOLK QuadrAspheric fundus lens, Double aspheric digital wide field, nepřímá biomikroskopie). Biomikroskopické vyšetření je vhodné také u nemocných s kataraktou.

Digitální fotografie a FAG

Před zahájením FAG je provedena digitální fotografie makuly v bílém nebo bezčerveném (red-free) osvětlení. FAG se obvykle používá před plánovanou laserovou koagulací sítnice jako doplňující metoda. Při této vyšetřovací metodě je sodná sůl fluoresceinu podána intravenózně, následuje rychlá sekvence fotografií sítnice snímaných kamerou s vhodnými spektrálními excitačními a bariérovými filtry. Metoda FAG se používá k zobrazení cévního zásobení sítnice, cévnatky a papily zrakového nervu. Fluorescein nemůže fyziologicky projít těsnými spoji sítnicových kapilár, avšak u DR a diabetické makulopatie (diabetického ME) dochází v důsledku zániku pericytů a porušených těsných spoju mezi endotelovými buňkami k prosakování séra i fluoresceinu a k jejich hromadění v intersticiálních prostorech. Metoda FAG je prospěšná ke zjištění časných změn HRB, kapilární hypoxie a mikroaneuryzmat. Fotografie očního pozadí jsou v porovnání s FAG citlivější ke zjištění sítnicových hemorií, zatímco FAG lépe zobrazuje mikroaneuryzmata. Výhodou FAG je její schopnost zjistit makulární ischemii, znázorněnou neperfuží sítnicových kapilár a také ME, který se projevuje kapilárním prosakováním fluoresceinu. FAG je indikována před laserovou koagulací KSME, a to k určení léčitelných lézí – tedy prosakujících mikroaneuryzmat, které se ukazují jako „cibulovité“ výdutě v časných fázích angiogramu. FAG je také vhodná metoda pro zjištění rozsahu makulární kapilární neperfuze (capillary dropout) a centra foveolární vaskulární zóny, která se někdy u ME biomikroskopicky obtížně diferencuje. Jedná se o fotografickou metodu, a proto je nezbytné, aby optická média oka byla čistá.

OCT

OCT je diagnostická metoda, která doplňuje běžné vyšetřovací postupy. Zobrazuje oční patologii „in vivo“ pomocí světla odraženého od biologické tkáně oka. Je založena na principu nízko-koherenční interferometrie. OCT má velmi vysokou rozlišovací schopnost (na úrovni mikronů) a vysokou citlivost na světlo. Zobrazuje

sítnici v příčném řezu, tedy obdobně jako ultrazvukové vyšetření v B-zobrazení nebo histologické řezy světelnou mikroskopií. Tomogram je vytvořen jako (falešně) barevný obraz, kde jsou červeně a bíle zobrazeny vysoce reflektující struktury, černě a modře struktury s nízkou reflektivitou. OCT umožňuje přímou klinicko-patologickou korelaci, dovoluje sledovat dynamiku onemocnění, objektivně stanovit tloušťku a monitorovat změny tloušťky ME před léčbou a po léčbě. Vyšetření potvrzuje a lokalizuje akumulaci tekutiny uvnitř sítnice a/nebo pod sensorickou sítnicí a kvalitativně hodnotí její strukturu. Tato metoda je bezkontaktní, neinvazivní a pacientem dobře tolerovaná.

Terapie

Podmínkou úspěšné léčby diabetického ME je dlouhodobá kompenzace DM, systémové hypertenze a hyperlipidemie. LK sítnice je indikována u diabetické makulopatie s fokálním a difúzním ME a u KSME. Předpokládá se, že LK zevních vrstev sítnice způsobuje proliferaci endotelových buněk sítnicových kapilár a vén ve vnitřních sítnicových vrstvách. Zevní HRB narušená LK zlepšuje mitotickou aktivitu endotelových buněk. Laserová destrukce fotoreceptorů a pigmentového epitelu sítnice snižuje spotřebu kyslíku v sítnici a navíc dovoluje lepší difúzi kyslíku z chorioidey. Všechny tyto mechanismy jejího účinku příznivě ovlivňují ústup ME. Použitím podprahových mikropulzních diodových laserů o vlnové délce 577 nm nebo 810 nm můžeme dosáhnout výrazného léčebného efektu, a to s menší destrukcí či bez destrukce nervové tkáně. Navíc lze zachovat citlivost sítnice ve srovná-

ní s použitím konvenčních laserů o vlnové délce 514 nm (5). Význam PPV s a/nebo bez sloupnutí vnitřní limitující membrány sítnice při léčbě diabetického ME potvrdily nedávné studie (6).

Novými léky jsou inhibitory angiogenních RF, intravitreální injekce kortikosteroidů či implantace nosičů uvolňujících kortikosteroidy a genová terapie. Do sklivce aplikované kortikoidy (krátkodobé – Triamcinolone acetonid, dlouhodobé – Dexamethasone, Ozurdex) redukuje syntézu prostaglandinů, inhibují migraci leukocytů a uvolňování prozánětlivých mediátorů (TNF- α a VEGF), specificky stabilizují těsné spoje endotelových buněk a zvyšují jejich počet (7). Prvním registrovaným inhibitorem angiogenních RF (VEGF, IGF-1) k redukci cévního prosakování při léčbě diabetického ME je v současné době Ranibizumab (Lucentis). Je indikován k podání do sklivce u diabetiků, u nichž aktuální hodnota HbA_{1c} není starší než 3 měsíce a je nižší než 6,0 % (podle IFCC nebo HbA_{1c} < 60,0 mmol/l podle SI), dále u nemocných, jejichž doporučená hladina celkového cholesterolu je nižší než 4,8 mmol/l. Vylučující kritéria léčby Lucentisem jsou stav po iktu, TK vyšší než 140/90 mmHg, diabetická nefropatie s hladinou sérového kreatininu vyšší než 180 μ mol/l a pokročilé komplikace DR.

Závěr

Zásadními aspekty při vyhledávání rizikových nebo nemocných osob s DR a diabetickým ME jsou 1) spolupráce diabetologů, praktických lékařů a oftalmologů, 2) zjištění morfologických sítnicových lézí. Výskyt těchto lézí je rozhodující indikací ke sledování diabetiků oftalmologem. Pacienty sledujeme pravidelně, a to pokud ne-

jsou na sítnici známky DR a/nebo diabetického ME každý rok, častěji pak po 6 měsících nebo 3 měsících podle pokročilosti nálezů na sítnici a také během těhotenství, při zavedení intenzifikované terapie inzulinem, inzulinovou pumpou a po transplantaci pankreatu či kombinované orgánové transplantaci.

Literatura

1. Bek T. Clinical Presentations and Pathological Correlates of Retinopathy. In: H.-P. Hammes and M. Porta. Experimental Approaches to Diabetic Retinopathy. Basel: Karger 2010; 20: 1–19.
2. Coscas G, et al. Macular Edema: Definition and Basic Concepts. In Macular Edema: a practical approach. Basel: Karger, 2010; 47: 1–9.
3. Augustin A, et al. General Pathophysiology. In Macular Edema: a practical approach. Basel: Karger 2010; 47: 10–26.
4. Kalvodová, B. Diabetická oftalmopatie. In Škrha J, et al. Diabetologie. Praha: Galén 2009: 177–188.
5. Vujosevic S, et al. Microperimetry and fundus autofluorescence in diabetic macular edema: subthreshold micropulse diode laser versus modified early treatment diabetic retinopathy study laser photocoagulation. Retina 2010; 30: 908–916.
6. Kalvoda J, et al. Význam vitrektomie u diabetického makulárního edému a morfometrie chirurgicky odstraněné vnitřní limitující membrány. Čes. a slov. Oftal. 2010; 66(2): 69–75.
7. Wolfensberger TJ, et al. Macular Edema – Rationale for therapy. In Macular Edema: a practical approach. Basel: Karger, 2010; 47: 49–58.

Článek přijat redakcí: 23. 7. 2012
Článek přijat k publikaci: 1. 8. 2012

**doc. MUDr. Bohdana
Kalvodová, CSc.**

Oční klinika 1. LF UK v Praze
a VFN v Praze
U Nemocnice 2, 128 00 Praha 2
kalvodova.bohdana@vfn.cz

