

Nowe aspekty farmakoterapii retinopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2

New aspects of pharmacological treatment of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients

Alicja Milczarczyk¹, Edward Franek^{1, 2}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, CSK MSW, Warszawa

²Zespół Kliniczno-Badawczy, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, PAN, Warszawa

WSTĘP

Cukrzyca jest jednym z głównych problemów zdrowotnych w XXI wieku. Obecnie cierpi z jej powodu ok. 371 mln osób na świecie i obserwuje się stały wzrost zachorowań, przewidyując w 2030 r. 552 mln chorych. W Polsce liczba chorych na cukrzycę wynosi ok. 3,1 mln, co daje nam 8 miejsce wśród 10 państw Europy z największą liczbą chorych. Aż 85–90% wszystkich przypadków tej choroby stanowi cukrzyca typu 2, a jej epidemiczne narastanie wiąże się ze wzrostem częstości nadwagi i otyłości, towarzyszącą temu małą aktywnością fizyczną i procesem starzenia się populacji [1]. Postęp, jaki osiągnięto w diagnostyce i terapii cukrzycy, nie wyeliminował przewlekłych powikłań tej choroby, które nadal są wiodącym powodem zgonów i inwalidztwa u chorych na cukrzycę. Retinopatia cukrzycowa należąca do powikłań o charakterze mikroangiopatii jest główną przyczyną utraty wzroku u osób w wieku 20–74 lat. Chorobowość i zapadalność na retinopatię cukrzycową wiążą się z czasem trwania cukrzycy i złym wyrównaniem metabolicznym. U chorych na cukrzycę typu 1 w ciągu pierwszych 5 lat po rozpoznaniu choroby, przed okresem dojrzewania płciowego, zwykle nie stwierdza się retinopatii cukrzycowej. W chwili rozpoznania cukrzycy typu 2 retinopatię obserwuje się u 4–12% pacjentów, a po 15 latach trwania choroby jej najcięższą postać — retinopatię proliferacyjną — u 25% osób. W trakcie pierwszych 10 lat choroby prawie u wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 i u ok. 60% pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoznaje się retinopatię [2, 3]. Obecnie na świecie żyje ok. 93 mln osób z retinopatią cukrzycową, z czego 17 mln ma retinopatię proliferacyjną, a 21 mln cukrzycowy obrzęk płamki [4]. Przyjętym obecnie postępowaniem zapobiegającym rozwojowi i progresji przewlekłych powikłań cukrzycy jest interwencja wieloczynnikowa ukierunkowana na osiągnięcie prawidłowej kontroli glikemii,

ciśnienia tętniczego, stężenia lipidów, normalizację masy ciała oraz zaprzestanie palenia tytoniu [5, 6].

PATOGENEZA RETINOPATHII CUKRZYCOWEJ

Retinopatia cukrzycowa jest powikłaniem mikroangiopatycznym swoistym dla cukrzycy. Oprócz zaburzeń metabolicznych związanych z hiperglikemią na rozwój i progresję retinopatii w cukrzycy typu 2 wpływają: czas trwania cukrzycy, obecność dyslipidemii, białkomoczu, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, ciąża i predyspozycja genetyczna [7–10].

Hiperglikemia, prowadząc do aktywacji szlaków metabolicznych (szlak polioliowy, nieenzymatyczna glikacja białek, aktywacja kinazy białkowej C, zwiększona aktywność szlaku heksozaminy), powoduje zwiększoną mitochondrialną produkcję reaktywnych cząsteczek tlenu, co nasila procesy proliferacyjne i jest powodem zmian narządowych. Glikacja białek mitochondriów pogorsza funkcję mitochondriów na skutek uszkodzenia mitochondrialnego DNA. Zmiany te zapisują się w „pamięci metabolicznej” komórek, czego konsekwencją jest rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy nawet wówczas, gdy glikemia ulegnie obniżeniu lub normalizacji [11].

Hiperglikemia aktywuje przewlekły proces zapalny, co upośledza regulację napięcia i przepuszczalność ściany naczyń oraz prowadzi do wzrostu aktywności prozakrzepowej śródbłonna. Wydzielane przez granulocyty obojętnochłonne, płytki krwi i pobudzone komórki śródbłonna cytokiny (TNF- β , interleukina-1, interferon- γ) oraz czynniki wzrostu zwiększają przepuszczalność śródbłonna i prowadzą do nowotworzenia naczyń. W przebiegu retinopatii cukrzycowej naczyniowy śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), uwalniany w nadmiarze zarówno w warunkach hiperglikemii, jak i hipoglikemii, odpowiada za neowaskularyzację i zwiększa przepuszczalność ściany naczyń. Uwalnianie

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Edward Franek, Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, CSK MSW, ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa, tel: + 48 22 5081410, faks: +48 22 508 14 00, e-mail: edward.franek@cskmswia.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

pod wpływem przewlekłej hiperglikemii z komórek mięśni gładkich transformującego czynnika wzrostu (TGF β , *transforming growth factor*) powoduje zwiększoną syntezę niekolagenowych elementów błony podstawnej i płytkowego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) wykazującego działanie czynnika wzrostu dla komórek śródbłonna siatkówki [12]. Obecnie trwają badania oceniające udział innych czynników (układ renina–angiotensyna–aldosteron, kallikreina–kini-na, erytropoetyna, receptory dla zaawansowanych produktów glikacji) w patogenezie retinopatii cukrzycowej [13].

W przebiegu cukrzycy typu 2 rozwija się aterogenna dyslipidemia, dla której charakterystyczne jest podwyższone stężenie triglicerydów i apolipoproteiny B, z towarzyszącym obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji HDL, prawidłowym bądź nieznacznie podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL, z obecnością małych, gęstych cząsteczek cholesterolu frakcji LDL i HDL. Hipertriglicydemia jest rezultatem nasilonej wątrobowej syntezy lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very-low density lipoprotein*) oraz zmniejszonego katabolizmu chylomikronów i VLDL na skutek osłabienia aktywności osoczowej lipazy lipoproteinowej. Nasilona w wyniku insulinooporności lipoliza prowadzi do nadmiernego uwalniania z adipocytów wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*), które w wątrobie są wykorzystywane do syntezy triglicerydów. Wzmocniona aktywność wątrobowej lipazy lipoproteinowej powoduje usunięcie triglicerydów z cząsteczek HDL i LDL, przez co zmniejszają one swój rozmiar i zwiększają gęstość. Małe, gęste LDL wykazują silne działanie aterogenne na skutek wzmoczonej podatności na oksydację i większego powinowactwa do receptorów na makrofagach w ścianie tętnicy. Proces aterogenezy nasila utrata przeciwmiażdżycowej funkcji małych, gęstych lipoprotein frakcji HDL, które mniej efektywnie transportują cholesterol

z makrofagów ściany tętnic do wątroby i szybciej ulegają rozpadowi [14]. Aterogenna dyslipidemia wiąże się również z przewlekłym stanem zapalnym, a charakterystyczne dla niej podwyższone stężenie triglicerydów bogatych w cząsteczkę VLDL działa prozakrzepowo poprzez zmniejszenie fibrylizacji i aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor-1*) [15]. Polimorfizm 4G/5G genu PAI-1 zwiększa ryzyko retinopatii u chorych na cukrzycę typu 2 [16].

HISTORIA NATURALNA RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

Procesy patologiczne zachodzące w siatkówce prowadzą do powstania wielu zmian charakterystycznych dla retinopatii (ryc. 1). Należą do nich: poszerzenie i okluzja włosniczek, tworzenie mikrotętniaków, wybroczyny „twarde” i „miękkie” wysięki oraz powstawanie nowych, patologicznych naczyń i rozrost tkanki włóknistej [17]. Zmiany charakterystyczne dla poszczególnych stadiów zaawansowania retinopatii cukrzycowej przedstawiono w tabeli 1.

Retinopatia ma początkowo przebieg bezobjawowy. Nawet chorzy z retinopatią proliferacyjną, dopóki nie pojawiają się wylewy, mogą nie zgłaszać żadnych dolegliwości. W przypadku wystąpienia małego wylewu charakterystyczne jest pojawienie się „mroczków” przed oczami, natomiast duży wylew do ciała szklistego powoduje nagłą, bezbolesną utratę wzroku. Krwotoki do ciała szklistego są następstwem uszkodzenia powstałych w wyniku nowotworzenia na tarczy nerwu wzrokowego lub wzdłuż skroniowych łuków naczyńowych niepełnowartościowych, kruchych naczyń. Retinopatia proliferacyjna może ponadto doprowadzić do utraty wzroku w wyniku odwarstwienia siatkówki pociąganej przez błony proliferacyjne i w przebiegu jaskry. Makulopatia cukrzycowa



Rycina 1. Obraz dna oka w retinopatii cukrzycowej; **A.** Widoczne liczne zmiany zwyrodnieniowe (ostro ograniczone białawe zmiany) oraz wylewy do siatkówki; **B.** Widoczne ogniska zawałowe (nieostro ograniczone białawe zmiany), wylewy krwawe oraz ogniska nowotworzenia naczyń (np. w prawym dolnym rogu)

Tabela 1. Nieprawidłowości obserwowane w przebiegu retinopatii cukrzycowej

Stopień zaawansowania retinopatii cukrzycowej	Obserwowane nieprawidłowości
Retinopatia nieproliferacyjna	Mikrotętniaki, wybroczyny, „twarde wysięki”, nieprawidłowości naczyń tętniczych i żylnych
Retinopatia przedproliferacyjna	Jak wyżej oraz wewnątrzsiatkówkowe nieprawidłowości mikrowaskularne
Retinopatia proliferacyjna	Nowotworzenie naczyń, rozrost tkanki włóknistej

Tabela 2. Jak często kierować do okulisty? — badania kontrolne dna oczu w zależności od stopnia zaawansowania retinopatii cukrzycowej

Stopień zaawansowania retinopatii cukrzycowej	Częstość badania dna oczu
Bez retinopatii	Raz w roku
Początkowa retinopatia nieproliferacyjna	Co 6 miesięcy
Zaawansowana retinopatia nieproliferacyjna	Co 3 miesiące
Retinopatia przedproliferacyjna	Laseroterapia w trybie pilnym
Retinopatia proliferacyjna	Laseroterapia w trybie pilnym
Osoby z niewyównaną cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym lub proteinurią	Co 3–4 miesiące
Kobiety chore na cukrzycę będące w ciąży	1 raz w miesiącu

określająca zmiany chorobowe w plamce może wystąpić na każdym etapie rozwoju retinopatii. Makulopatia prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku. Dlatego pojawienie się tego objawu u chorego z wieloletnią cukrzycą typu 2, bez wywiadu zaćmy, powinno nasuwać podejrzenie makulopatii [17].

Ze względu na początkowo bezobjawowy przebieg retinopatii cukrzycowej wskazane jest wykonywanie kontrolnych badań okulistycznych u chorych na cukrzycę. Należy je przeprowadzić w momencie rozpoznania cukrzycy, a w przypadku chorych na cukrzycę typu 1 jest dopuszczalne wykonanie badania dna oczu w ciągu pierwszych 5 lat po postawieniu diagnozy (z wyjątkiem dzieci, które zachorowały w okresie dojrzewania płciowego). Dalsza kontrola zależy od stopnia zaawansowania retinopatii (tab. 2) [18]. U chorych z rozpoznaną już retinopatią cukrzycową czynnikami ryzyka progresji zmian na dnie oczu są, poza złą kontrolą glikemii, obecność cukrzycowej choroby nerek i niegójące się owrzodzenie w przebiegu zespołu stopy cukrzycowej [19].

ZAPOBIEGANIE ROZWOJOWI I PROGRESJI RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

Wyniki dużych, randomizowanych badań klinicznych wykazują możliwość wpływu na rozwój i progresję retinopatii cukrzycowej poprzez intensywną kontrolę glikemii, ciśnienia tętniczego i gospodarki lipidowej.

W badaniu UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) uzyskano redukcję ryzyka rozwoju i progresji powikłań mikronaczyniowych, w tym retinopatii cukrzycowej, u chorych na cukrzycę typu 2 dzięki intensywniej kontroli glikemii i ciśnienia tętniczego. Po 10 latach obserwacji w grupie

leczzonej intensywnie, w której wartość HbA_{1c} była o 0,9% niższa niż w grupie leczonej konwencjonalnie (7,0% vs. 7,9%), stwierdzono redukcję częstości progresji retinopatii o 21% oraz zmniejszenie częstości wykonywania fotokoagulacji laserowej siatkówki o 29% w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie [20]. Natomiast intensywna terapia nadciśnienia tętniczego spowodowała 34-procentową redukcję progresji retinopatii w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie [21].

Korzystny wpływ wieloczynnikowego leczenia cukrzycy typu 2 na zahamowanie rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy potwierdzono w badaniu STENO-2. Modyfikacja stylu życia wraz z intensywną farmakoterapią ukierunkowaną na normalizację glikemii, ciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych umożliwia redukcję ryzyka względnego incydentów sercowo-naczyniowych o ok. 50%, a retinopatii, nefropatii i neuropatii autonomicznej o ok. 60% [22, 23].

W ostatnich latach opublikowano wyniki badania ACCORD-Eye (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), w którym u 2856 chorych ze źle wyrównaną cukrzycą typu 2 (HbA_{1c} na początku badania — śr. 8%) oceniano wpływ intensywnej kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego i dyslipidemii na postęp retinopatii cukrzycowej, konieczność fotokoagulacji laserowej i pogorszenie ostrości wzroku. Na początku obserwacji u pacjentów przeprowadzono szczegółowe badanie okulistyczne udokumentowane wykonaniem zdjęć dna oczu. Po roku obserwacji w grupie leczonej intensywnie uzyskano obniżenie wartości HbA_{1c} do średnio 6,4%, a w grupie leczonej standardowo do 7,5% ($p < 0,001$) i ta różnica utrzymywała się przez cały okres obserwacji. Progresję

retinopatii cukrzycowej stwierdzono u 7,3% (104/1429) osób w grupie intensywnej kontroli glikemii i u 10,4% (149/1427) osób w grupie leczonej standardowo [iloraz szans (HR) 0,67; 95% przedział ufności (CI) 0,51–0,87; $p = 0,003$]. Ponadto w grupie leczonej intensywnie zaobserwowano mniejszą o 11% częstość operacji zaćmy w porównaniu z grupą kontrolną i była to różnica znamienna statystycznie po zakończeniu badania.

Wpływ normalizacji zaburzeń lipidowych na rozwój i progresję retinopatii cukrzycowej oceniano u 1593 chorych na cukrzycę typu 2 i dyslipidemię, u których stosowano fenofibrat w skojarzeniu z simwastatyną lub samą simwastatynę. Pierwszorzędowy punkt końcowy określony jako progresja retinopatii cukrzycowej o co najmniej 3 punkty w skali ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), rozwiniecie retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej wymagającej fotokoagulacji lub witrektomii, oceniano po 4 latach obserwacji. W pierwszym roku badania stwierdzono mniejsze o ok. 20 mg/dl (0,23 mmol/l) stężenia triglicerydów w grupie poddanej terapii skojarzonej w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,0001$) i wynik ten utrzymywał się do końca obserwacji. Wiązało się to z zahamowaniem progresji retinopatii o 40% niezależnie od wyrównania glikemii (HR 0,60; 95% CI 0,42–0,87; $p = 0,006$). (Hamowanie postępu retinopatii cukrzycowej nie jest jeszcze zarejestrowanym wskazaniem do stosowania fenofibratu). Wskaźnik progresji retinopatii wyniósł 6,5% w grupie leczonej fenofibratem i simwastatyną (52/806) oraz 10,2% (80/787) w grupie otrzymującej tylko statynę. Większe korzyści odnosili chorzy z wcześniej rozpoznaną retinopatią cukrzycową. W trakcie obserwacji nie stwierdzano przypadków rabdomiolizy w grupie pacjentów poddanych terapii skojarzonej statyną i fibratem [24].

W badaniu ACCORD-Eye nie wykazano związku kontroli ciśnienia tętniczego z progresją retinopatii cukrzycowej. Wyjściowa wartość skurczowego ciśnienia tętniczego u 1263 chorych wynosiła średnio 137 mm Hg, po roku w grupie leczonej intensywnie osiągnęła wartość średnio 117 mm Hg, a w grupie leczonej konwencjonalnie — 133 mm Hg. Po 4-letniej obserwacji wskaźnik progresji retinopatii był równy 10,4% (67/647) u chorych leczonych intensywnie i 8,8% (54/616) u chorych leczonych konwencjonalnie (HR 1,23; 95% CI 0,84–1,79; $p = 0,29$) [24]. Wymaga to dalszej obserwacji, ponieważ dane z innych badań wskazują, iż korzyści płynące z dobrej kontroli ciśnienia tętniczego ujawniają się z opóźnieniem [21].

Wpływ fenofibratu na redukcję powikłań makro- i mikronaczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 oceniano w badaniu FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*). W tej dużej, randomizowanej próbie klinicznej wzięło udział 9795 osób w wieku 50–75 lat z cukrzycą typu 2 trwającą średnio 5 (2–10) lat, ze średnią wartością HbA_{1c} 6,9% (6,1–7,8%) i stężeniem cholesterolu całkowitego 3,0–6,5 mmol/l. Dodatkowo warunkiem włączenia do badania było spełnienie 1 z 2 kryteriów: wartość stosunku choleste-

rolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL 4,0 i więcej lub stężenie triglicerydów w osoczu w przedziale 1,0–5,0 mmol/l. Chorzy włączani do badania nie stosowali leków hipolipemizujących, natomiast w trakcie obserwacji mogli już otrzymywać dodatkowo leki hipolipemizujące inne niż fibraty. Na początku obserwacji u wszystkich uczestników badania przeprowadzano wywiad w kierunku retinopatii cukrzycowej, natomiast barwne fotografie dna oczu wykonano tylko w podgrupie „*ophthalmology substudy*”. Pacjentów losowo włączono do grupy przyjmującej mikronizowany fenofibrat 200 mg (4895 chorych) lub do grupy przyjmującej placebo (4900 chorych). U 8,3% osób zakwalifikowanych do badania stwierdzano retinopatię cukrzycową (412 w grupie placebo i 402 w grupie fenofibratu). Pierwszorzędowy punkt końcowy definiowany jako progresja zmian na dnie oczu o 2 stopnie wg klasyfikacji ETDRS nie wykazywał znamiennej statystycznie różnicy w grupie otrzymującej fenofibrat i placebo. Natomiast wśród chorych z retinopatią stwierdzaną przed włączeniem do badania zaobserwowano istotną redukcję ryzyka progresji zmian na dnie oczu w grupie leczonej fenofibratem (3,1% vs. 14,6% w grupie placebo; $p = 0,004$). U osób stosujących fenofibrat uzyskano ok. 30-procentową redukcję konieczności przeprowadzenia pierwszego zabiegu fotokoagulacji laserowej z powodu makulopatii i retinopatii proliferacyjnej. Ponadto konieczność wykonania fotokoagulacji laserowej niezależnie od stopnia zaawansowania retinopatii była znacznie rzadsza w grupie leczonej fenofibratem w porównaniu z grupą kontrolną (3,4% vs. 4,9%; $p = 0,0002$). Złożony punkt końcowy obejmujący progresję retinopatii o 2 stopnie wg ETDRS, fotokoagulację laserową i makulopatię istotnie rzadziej stwierdzano w grupie leczonej fenofibratem niż w grupie przyjmującej placebo (HR 0,66; 95% CI 0,47–0,94; $p = 0,22$) [25, 26].

W badaniu ETDRS nie stwierdzono niekorzystnego działania kwasu acetylosalicylowego stosowanego w dawce 650 mg/d. na rozwój, progresję retinopatii i czas trwania krwotoku do ciała szklistego [27].

LECZENIE RETINOPATII CUKRZYCOWEJ

Opierając się na wynikach dużych, randomizowanych badań Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca w terapii retinopatii cukrzycowej intensyfikację kontroli glikemii, ciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych (w tym ostatnim punkcie zwracając uwagę na celowość zastosowania fenofibratu) [18].

Fenofibrat należy do grupy fibratów, będących syntetycznymi ligandami receptorów typu α aktywowanych proliferatorami peroksysomów (PPAR α , *peroxisome proliferator activated receptors*), obecnych w komórkach, których metabolizm wiąże się z intensywną oksydacją kwasów tłuszczowych (komórki brunatnej tkanki tłuszczowej, serca, nerek, mięśni szkieletowych, hepatocyty). Receptor PPAR α tworzy kompleks z receptorem retinoidowym (RXR, *retinoid X receptor*) i wpływa na transkrypcję genów regulujących metabolizm lipopro-

tein. Fibraty zwiększają ekspresję genu i aktywność lipazy lipoproteinowej oraz ekspresję genów regulujących utlenianie lipidów. Wpływają na obniżenie stężenia lipoprotein bogatych w triglicerydy oraz na wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL, zwiększają ekspresję apolipoproteiny A-1, głównego białka lipoprotein HDL oraz hamują transfer estrów cholesterolu z HDL do VLDL. Ponadto aktywacja PPAR α zwiększa wypływ cholesterolu z tkanek i wychwyt przez wątrobę poprzez regulację ekspresji receptorów dla HDL [28]. Stosowanie fibratów wpływa na zwiększenie rozmiarów lipoprotein LDL, które są eliminowane przez receptor na hepatocytach, a nie poprzez receptory ściany naczyń, co redukuje ich potencjał aterogeny [29]. Działanie pleiotropowe fibratów wpływa na poprawę funkcji śródbłonna. Wynika ono z ich działania przeciwzapalnego, przeciwkrzepliwego i zmniejszającego stres oksydacyjny, co znajduje odzwierciedlenie w badaniach laboratoryjnych. W trakcie stosowania fibratów obserwuje się redukcję stężenia białka C-reaktywnego, fibrynogenu, PAI-1, TNF- α , interleukiny 1 β , interleukiny-6, interferonu- γ , molekuł adhezyjnych (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*, MCP-1 *monocyte chemoattractant peptide-1*) oraz 6-keto-prostaglandyny F1 α [30]. Jak wspomniano, niektóre z tych czynników odgrywają rolę w patogenezie retinopatii cukrzycowej.

Podstawową metodą leczenia retinopatii cukrzycowej jest fotokoagulacja laserowa siatkówki. Wyniki badań ETDRS i DRS (*Diabetic Retinopathy Study*) wykazały, że fotokoagulacja laserowa zmniejsza ryzyko utraty wzroku z powodu retinopatii proliferacyjnej i makulopatii [27, 31].

Mechanizm działania wiązki lasera na siatkówkę jest złożony i ma na celu zahamowanie nowotworzenia naczyń oraz zmniejszenie obrzęku plamki. W wyniku fotokoagulacji tkanki poddanej działaniu lasera poprawia się utlenowanie wewnętrznych warstw siatkówki, co skutkuje zwężeniem włosniczek, wzrostem oporu naczyniowego, obniżeniem ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach i redukcją obrzęku. Zwężenie włosniczek i wzrost utlenowania siatkówki powoduje zmniejszenie produkcji VEGF odpowiedzialnego za angiogenezę i zwiększoną przepuszczalność naczyń włosniczkowych. Warunkiem niezbędnym do wykonania zabiegu fotokoagulacji laserowej jest przejrzystość ośrodków optycznych oka. Przy obecności zmian początkowych retinopatii i makulopatii wykonuje się fotokoagulację ogniskową, natomiast w przypadku retinopatii przedproliferacyjnej i proliferacyjnej — panfotokoagulację. Po fotokoagulacji laserowej mogą wystąpić zaburzenia widzenia barwnego, przejściowe zaburzenia akomodacji, zjawisko olśnienia, fotopsje, a w wyniku zniszczenia podczas panfotokoagulacji znacznej części obwodowej siatkówki — upośledzenie adaptacji do ciemności i zmniejszenie pola widzenia [13, 32].

Metodą chirurgiczną leczenia retinopatii cukrzycowej jest witrektomia wskazana w zaawansowanej retinopatii proliferacyjnej z powikłaniami. Podstawowym celem witrekt-

tomii jest usunięcie patologicznego ciała szklistego i leczenie odwarstwienia siatkówki [13].

Śród preparatów farmakologicznych Polskie Towarzystwo Diabetologiczne rekomenduje w ciężkich stadiach makulopatii, jako alternatywę lub uzupełnienie fotokoagulacji laserowej, stosowanie inhibitora VEGF — pegaptanibu i fragmentu rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego wybiórczo przeciw ludzkiemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń typu A (VEGF-A) — ranibizumabu [18, 33].

PODSUMOWANIE

Retinopatia cukrzycowa, będąca główną przyczyną utraty wzroku u osób dorosłych, jest dużym problemem współczesnej diabetologii. Jej początkowo bezobjawowy przebieg powoduje konieczność przeprowadzania systematycznych badań profilaktycznych dna oczu u chorych na cukrzycę. Wyniki dużych, randomizowanych badań klinicznych wykazały korzystny wpływ wieloczynnikowej terapii ukierunkowanej na dobrą kontrolę glikemii, ciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych na rozwój i progresję retinopatii. Rezultaty ostatnio przeprowadzonych badań FIELD i ACCORD ujawniły rolę fenofibratu w spowalnianiu postępu retinopatii cukrzycowej, uzasadniając dodatkowe korzyści stosowania tego leku u chorych na cukrzycę typu 2.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 5th Ed. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium 2011.
2. Gale EA. Is there really an epidemic of type 2 diabetes. *Lancet*, 2003; 362: 503–504.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 1992; 15: 1875–1891.
4. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2012; 35: 556–564.
5. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003; 348: 383–393.
6. Bloomgarden ZT. Screening for managing diabetic retinopathy: current approaches. *Am J Health Syst Pharm*, 2007; 64 (17 suppl. 12): S8–S14.
7. Grossman E, Messerli FH. Hypertension and diabetes. *Adv Cardiol*, 2008; 45: 82–106.
8. Girach A, Manner D, Porta M. Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review. *Int J Clin Pract*, 2006; 60: 1471–1483.
9. Kozera A, Grzeszczak W, Romaniuk W et al. Polimorfizm M235T genu angiotensyno genu a rozwój retinopatii cukrzycowej u chorych na cukrzycę typu 2. *Diabet Dośw Klin*, 2002; 2: 71–77.
10. Chew EY, Mills JL, Metzger BE et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care*, 1995; 5: 631–637.
11. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: the “metabolic memory”, the new challenge of diabetes. *Diabetic Medicine*, 2007; 24: 582–586.
12. Wierusz-Wysocka B, Zozulińska D. Prewencja przewlekłych powikłań mikronaczyniowych cukrzycy typu 2. *Kardioprofil*, 2006; 4: 199–204.

13. Heng LZ, Comyn O, Peto T et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med*, 2012; doi: 10.1111/dme. 12089. [Epub ahead of print].
14. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 6: 1496–1504.
15. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidaemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev*, 2006; 58: 342–374.
16. Zhang T, Pang C, Li N et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and retinopathy risk in type 2 diabetes: a meta-analysis. *BMC Med*, 2013; 11: 1.
17. Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia*, 2002; 45: 1617–1634.
18. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diabetol Klin*, 2012; 1 (suppl.): A30–A32.
19. Nwanyanwu KH, Talwar N, Gardnem TW et al. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 2013 Jan 3 [Epub ahead of print].
20. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J*, 2000; 321: 405–412.
21. 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.
22. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2003; 348: 383–393.
23. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 580–591.
24. The ACCORD study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2010; 363: 233–244.
25. Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet*, 2005; 366: 1849–1861.
26. Keech A, Mitchell P, Summanem PA et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2007; 370: 1687–1697.
27. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report 9. *Ophthalmology*, 1991; 98: 766–785.
28. Fruchart JC. Peroxisome proliferator- activated receptor alpha activation and high-density lipoprotein metabolism. *Am J Cardiol*, 2001; 88 (suppl.): 24N–29N.
29. Chapman MJ. Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidaemia and future perspectives. *Atherosclerosis*, 2003; 171: 1–13.
30. Okopień B, Krysiak R, Herman Z. Effects of short-term fenofibrate treatment on circulating markers of inflammation and hemostasis in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 1770–1778.
31. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings. DRS report 8. *Ophthalmology*, 1981; 88: 583–600.
32. Neubauer AS, Ulbig MW. Laser treatment in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*, 2007; 221: 95–102.
33. Kumar B, Gupta SK, Saxena R et al. Current trends in the pharmacotherapy of diabetic retinopathy. *J Postgrad Med*, 2012; 58: 132–139.