



Диабетна ретинопатия

А. Георгиева,
Очна клиника „Зора“ - София

Епидемиология

Диабетната ретинопатия (ДР) представлява тежко, застрашаващо зрението усложнение на захарния диабет (ЗД). По данни на Световната здравна организация тя е на четвърто място като причина за слепота в световен мащаб [1]. Рискът от развитие на ДР съществува както при тип 1, така и при тип 2 диабет и се повишава с увеличаването на давността на заболяването. Пациентите със ЗД тип 1 в първите 5 години от диагностицирането му най-често нямат ДР. След 10-15 години 25-50% от тези болни имат някаква степен на ретинопатия. Честотата ѝ се увеличава до 75-95% след 15-ата година и достига до 100% след 30-годишна давност.

При пациентите с тип 2 ЗД 23% имат непролиферативна диабетна ретинопатия (НПДР) след 11-13 години, а след 16-годишна давност на заболяването НПДР се открива при 60% от пациентите.

Рискови фактори

Лошата компенсация на диабета е най-важният рисков фактор за развитието на ДР. Доказано е, че редуцирането на стойностите на гликирания хемоглобин с 10% намалява риска от прогресия на ДР с 45%. За минимизиране на усложненията от ЗД, в това число и ДР, е необходимо HbA1C да се поддържа < 7.

Наличието на артериална хипертония (АХ) при пациенти със ЗД във висока степен корелира с наличието на диабетна ретинопатия. АХ влошава съществуващата ДР поради наслагването на измененията от системната хипертензия върху вече увредените от диабета кръвоносни съдове. Поддържането на стойностите на кръвното налягане < 150/80 намалява с 37% риска от развитие на ДР.

Хиперлипидемията води до повишена пропускливост на кръвоносните съдове и формиране на липидни агрегати в тъканта на ретината – сухи ексудати.

Бъбречната недостатъчност, съпроводена със задръжка на течности и протеинурия, предизвиква повишено преминаване на течност от съдовете в слоевете на ретината.

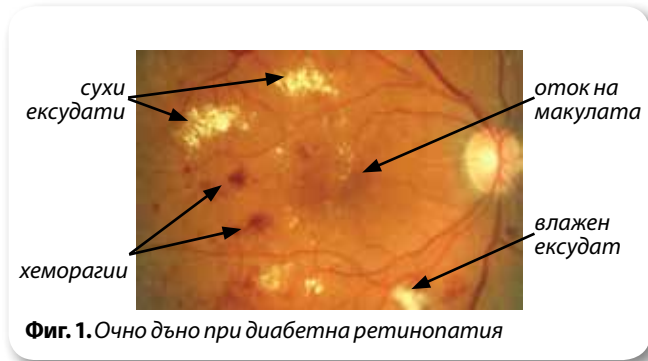
Бременността може да провокира ДР или да влоши съществуващата такава. Бременните със ЗД без ДР имат 10% риск от развитие на НПДР, а тези с вече съществуваща НПДР имат 4% риск от преминаване на ретинопатията в по-тежката пролиферативна диабетна ретинопатия (ПДР).

Патогенеза

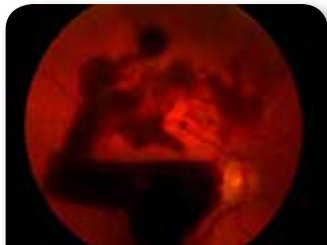
Повишените нива на глюкоза в кръвта водят до метаболизирането ѝ до сорбитол в някои тъкани. Той предизвиква клетъчна смърт на перицитите - клетките, които поддържат съдовата стена. Изчезването на тяхната функция води до слабост и торбовидно издуване на стените на малките кръвоносни съдове на ретината. Тези издувания, наречени микроаневризми, са най-ранните видими белези на ДР. Руптурата на микроаневризмите води до възникването на хеморагии, които могат да бъдат разположени в по-дълбоките слоеве (точковидни - „spot and dot“) или в по-повърхностните слоеве на ретината (щриховидни – „flame-shaped“). Повишената пропускливост на диабетно увредените кръвоносни съдове води до преминаване на течност и протеини от тях в ретината – така наречените leakage. Това предизвиква оток на ретината, задебеляването ѝ и формиране на ексудати. Ако отокът засегне макулата, зрението намалява.

Едновременно с това перманентната хипергликемия води до повишен вискозитет на кръвта. Увеличената агрегация на еритроцитите и тромбоцитите, намалената способност за промяна във формата им и затрудненото им преминаване през кръвоносните съдове, както и увреждането на ендотела, водят до запушване на ретинните капилляри. Това води до исхемия на ретината – ключов фактор в патогенезата на диабетната ретинопатия. Исхемията е стимул за произвеждане

съдови растежни фактори – VEGF, PDGF и др., които иницират образуването на неосъдове (неоваскуларизация) и повишават пропускливостта на кръвоносните съдове на ретината. Формирането на неосъдове представлява опит за реваскуларизация на хипоксичната ретина. Новообразуваните съдове обаче са непълноценни - те са с тънки и чупливи стени и водят до възникването на хеморагии.

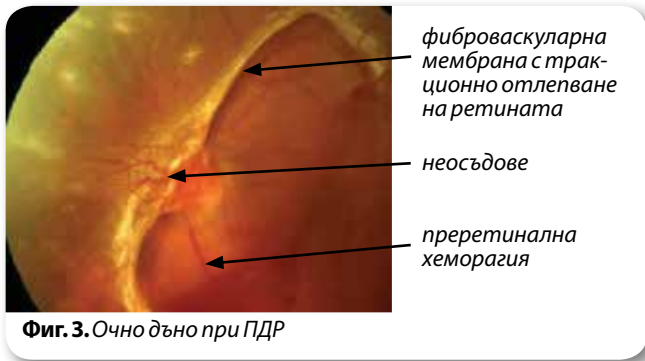


Фиг. 1. Очно дъно при диабетна ретинопатия



Фиг. 2. Кръвоизлив в стъкловидното тяло (хемофтальм)

Хеморагиите могат да бъдат ограничени в слоевете на ретината (при НПДР) или да преминат по повърхността ѝ и да пробият към стъкловидното тяло (при ПДР). Те могат да се формират като кръвоизлив с ниво между него и ретината (преретинална хеморагия) или да бъдат в самото стъкловидно тяло – хемофтальм (фигура 2). Неосъдовете са асоциирани с фиброглиялна тъкан. С времето тази тъкан се контрахира и може да доведе до тракционно отлепване на ретината – фигура 3.



Фиг. 3. Очно дъно при ПДР

Клинична картина

В началните стадии на ДР обикновено липсват оплаквания. Впоследствие с напредването на промените пациентите забелязват намаление на зрението, подвижни мътнини, разкривяване на образа (метаморфопсии).

Офталмоскопията е най-лесният и достъпен метод за изследване на очното дъно, който може да се извърши както от очен, така и от общопрактикуващ лекар. При ДР могат да се открият следните изменения – фигура 1:

- Микроаневризми - наблюдават се като малки червени точковидни лезии в повърхностните слоеве на ретината.
- Точковидни хеморагии („spot and dot”) - приличат на микроаневризмите и възникват при руптурата на същите. Разположени са в по-дълбоките слоеве на ретината – вътрешен ядрен и външен плексиформен слой.
- Пламъковидни хеморагии - разполагат се в по-повърхностния слой - на нервните влакна

- Твърди ексудати - жълтеникави липидни агрегати, разположени най-често около макулата и асоциирани с оток на ретината.
- Влажни ексудати („cotton wool spots”) - представляват микроинфаркти на неврофибрилерния слой на ретината вследствие запушване на прекапиларни артериоли.
- Венозни бримки и нагъване на вените под формата на бреница - често възникват в съседство на зоните с липсваща перфузия и са маркер за влошаваща се исхемия – те са предвестник за преминаване от НПДР в ПДР.
- Оток на макулата – основна причина за намалено зрение при болни с ДР.
- Фиброваскуларни мембрани и тракционно отлепване на ретината.

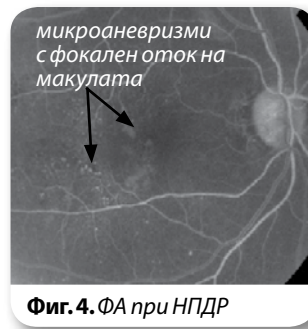
Флуоресцеиновата ангиография (ФА) е следващото задължително изследване, което трябва да се предприеме, когато офталмоскопски бъде установена ДР. Инжектира се венозно 10% натриев флуоресцеинат и се наблюдава през син филтър движението му в очните съдове. При нормална съдова пропускливост багрилото не преминава през стените на кръвоносните съдове. С това изследване се установяват степента на ретинната исхемия и наличието и видът на съдовите аномалии.

На ФА микроаневризмите изглеждат хиперфлуоресцентни и от тях се наблюдава изтичане на контраста, което води до оток в прилежащите зони на ретината. Обратно на тях зоните на исхемия изглеждат по-тъмни на фона на останалата ретина - хипофлуоресцентни. Когато размерът им е по-голям от 4 папилени диаметъра, съществува много голям риск за преминаване в пролиферативна форма на диабетна ретинопатия. Неоваскуларизациите са отличителният белег на ПДР. Изглеждат на ФА като силно хиперфлуоресцентни зони. Те могат да бъдат разположени на зрителния нерв или върху ретината – фигура 5.

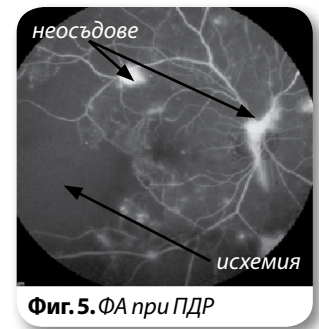
Диабетният макулен едем (ДМЕ) се визуализира на ФА под две форми – фокален и дифузен.

Фокалният едем се представя като ограничено локално изтичане на контраста в зоните на патологично променени съдове – най-често микроаневризми.

Дифузният ДМЕ е резултат от по-генерализиран срив на кръво-ретинната бариера и се представя с по-дифузно изтичане на флуоресцеина.

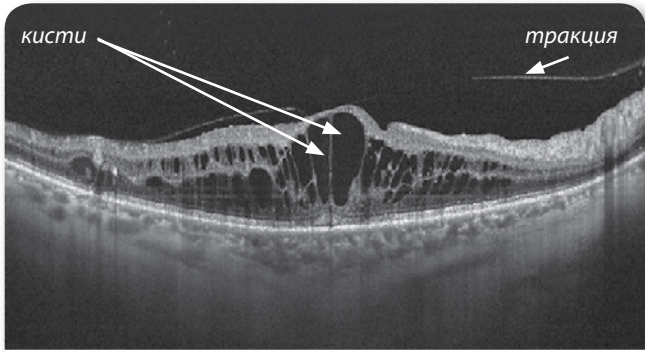


Фиг. 4. ФА при НПДР



Фиг. 5. ФА при ПДР

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) е високоефективен, безконтактен метод за диагностика на заболяванията на макулата, който широко навлезе в практиката през последните 10 години. Чрез него се извършва послойно изследване на макулата с висока разделителна способност. Изследването е особено ценно за откриването на ранни изменения в дебелината и морфологията на макулата, както и за проследяване на ефекта от лечението. В по-ранните стадии на заболяването отокът на макулата на ОСТ е дифузен. В по-напредналите стадии течността се отлага в тъканта на ретината под формата на кисти – кистоиден ДМЕ. Кистите могат да се слят помежду си и да достигнат големи размери. Тракционният ДМЕ се визуализира най-добре с ОСТ.

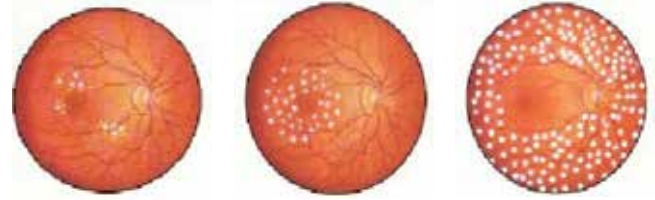


Фиг. 6. Диабетен макулен едем на ОСТ

Лечението на диабетната ретинопатия се осъществява чрез лазерна фотокоагулация на периферната ретина (ПЛК – панретинна лазерна коагулация). Лазерното лечение цели предотвратяване на загубата на зрение и стабилизиране на състоянието. Прилага се в случаите с тежка непролиферативна и пролиферативна ретинопатия. Това лечение цели унищожаването на исхемичните участъци на ретината, произвеждащи съдови растежни фактори, които стимулират развитието на неоваскуларизацията. То в повечето случаи спира формирането на неосъдове и води до свиване на съществуващите такива. В някои случаи обаче лазерното лечение не е ефективно. Например при наличие на кръвоизлив в стъкловидното тяло лазерните лъчи не могат да достигнат до ретината. Ако хемопталмът не се разнесе до 2-3 месеца, е показано оперативно лечение – отстраняване на стъкловидното тяло посредством парс плана витректомия (ППВ). Такава операция е належаща и в случаите с наличие на фиброваскуларни мембрани и тракционно отлепване на ретината. По време на операцията може да се направи лазер на ретината и да се отстранят мембраните и тракциите върху нея. В по-леките случаи в края на операцията се извършва тампонада на ретината с въздух или газ (SF6 или C3F8), който се резорбира от само себе си. В по-тежките случаи се налага дълготрайна тампонада със силиконово масло. С оглед на дългосрочните усложнения от силикона обаче (повишаване на вътреочното налягане, развитие на катаракта) се налага след няколко месеца евакуирането му, отново посредством операция.

Лечение на диабетния макулен едем

Лазерното лечение и до днес остава златен стандарт в лечението на макулния едем. При фокалния ДМЕ уместно е извършването на фокален лазер – нанасяне на лазерни коагулати в зоната на пропускащите микроаневризми – фигура 7. При дифузия едем коагулатите се нанасят под формата на кръг около макулата – така нареченият грид – фигура 8.



Фиг. 7. Фокален лазер

Фиг. 8. Грид-лазер

Фиг. 9. ПЛК

Ефектът от това лечение невинаги настъпва веднага. Първоначално зрението може в лека степен да намалее, но в дългосрочен план пациентите, при които е проведено лазерно лечение на ДМЕ, имат по-добра зрителна острота от тези, при които не е проведено. Според проучването ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) лазерното лечение на ДМЕ намалява загубата на зрение с 50% за тригодишен период на проследяване [3].

Медикаментозното лечение на ДМЕ под формата на вътреочни инжекции или импланти широко навлезе в офталмологичната практика в последните години.

- Анти-VEGF медикаментите bevacizumab (Avastin), ranibizumab (Lucentis) и aflibercept (Eylea) представляват моноклонални антитела, обратими инхибитори на рецептора за VEGF. Те намаляват ексудацията от кръвоносните съдове и водят до резорбиране на макулния едем. Ефектът от това лечение се проявява бързо, но е краткотраен, което налага извършването на няколко последователни инжекции в разстояние на 1,5 - 2 месеца.

Медикаментът Eylea (aflibercept) представлява комбинация от два антирастежни фактора – анти-VEGF и анти-PlGF (Placental Growth Factor). Поради двойния си механизъм на действие при неговото приложение се постига по-голямо увеличение на зрителната острота в сравнение с лазерното лечение или използването само на анти-VEGF медикамент. Eylea се прилага веднъж на два месеца поради по-дълго действащия му ефект.



• Лечението с вътреочни инжекции кортикостероиди се прилага в случаите на ДМЕ, неповлияващ се от лазерно или анти-VEGF лечение. Най-често се използват медикаментите дексаметазон, triamcinolone acetonide и fluocinolone acetonide. Те могат да се приложат под формата на инжекции (Kenalog) или под формата на вътреочни капсули с депо-ефект (Ozurdex, Iluvien), освобождаващи дозирано препарата в продължение на 6 месеца.



Фиг. 10. Интравитреална инжекция

Медикаментозното лечение може да се прилага и самостоятелно, но най-добри и дълготрайни резултати по отношение на зрителната острота се постигат чрез комбинирането му с лазерно лечение. Проучване на DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research network) доказва, че при пациенти с приложено комбинираното лечение с Lucentis, последвано от лазерно лечение, се постига по-добро зрение, отколкото при пациенти само с приложена лазерна терапия [2].

Хирургичното лечение на ДМЕ се прилага при макулен едем с тракционна компонента. При него се цели механично отстраняване на задната хиалоида и епиретинални мембрани, които оказват тракции върху макулата, последвано от въздушна или газова тампонада.



Фиг. 11. Парс плана витректомия

Скринингът на диабетната ретинопатия е особено важен за откриването на ранните стадии на заболяването и навременното предотвратяване на загубата на зрение.

Деца и възрастните с тип 1 ЗД подлежат на очен преглед с разширение на зениците и оглед на очни дъна след 5-ата година от установяването на заболяването.

Предвид на това, че пациентите с тип 2 ЗД може да са имали заболяването дълго преди откриването му, е препоръчително при тях очният преглед да се извърши още при диагностицирането на диабета. Около 20% от тези болни имат някаква форма на ретинопатия при поставянето на диагнозата - в повечето случаи, без да са имали оплаквания от страна на зрението. В случаите, когато не се открие ДР, по-нататък очният преглед се извършва веднъж годишно, а при откриване на ДР и по-често - според необходимостта.

Бременните трябва да бъдат прегледани от офталмолог в първия триместър, а проследяването трябва да е редовно през цялата бременност и в първата година след раждането.

Библиография:

1. World Health Organization. <http://www.who.int/blindness/causes/en>.
2. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-1077.e35. Epub 2010 Apr 28.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):766-85.
4. Flynn HW Jr, Chew EY, Simons BD, Barton FB, Remaley NA, Ferris FL 3rd. Pars plana vitrectomy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. ETDRS report number 17. *The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology*. 1992 Sep;99:1351-7.
5. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, Matthews DR. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):156-63.
6. Williams KV, Erbey JR, Becker D., Orchard TJ. Improved glycemic control reduces the impact of weight gain on cardiovascular risk factors in type 1 diabetes. *The Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes Care*. 1999 Jul;22(7):1084-91.

