

Diabetična retinopatija

Diabetic retinopathy

Katja Haložan
Dušica Pahor

Povzetek

Diabetična retinopatija je eden izmed glavnih vzrokov slepote v razvitih državah. Kljub znanim nekaterim dejavnikom tveganja, natančna patogeneza bolezni še ni pojasnjena. Diabetično retinopatijo delimo na neproliferativno in proliferativno obliko. Standardno zdravljenje diabetične retinopatije in diabetične makulopatije je laserska fotokoagulacija. Vitrektomija je indicirana pri napredovalih oblikah diabetične retinopatije, kot so krvavitev v steklovino, trakcijski odstop mrežnice, kombinirani trakcijsko regmatogeni odstop mrežnice in trakcijski edem makule. Novi pristopi zdravljenja s farmakološkimi učinkovinami so usmerjeni v vzročne mehanizme nastanka diabetične retinopatije. V zdravljenju diabetične makulopatije se vedno pogosteje uporablja intravitrealno dajanje triamcinolon acetata in inhibitorjev žilnega endotelnega rastnega dejavnika. Namen članka je pregled trenutnih vidikov patogeneze, klasifikacije ter možnosti zdravljenja diabetične retinopatije in diabetične makulopatije.

Abstract

Diabetic retinopathy is one of the leading causes of blindness in developed countries. Although some risk factors for diabetic retinopathy have been determined, the exact pathogenesis is yet unknown. Diabetic retinopathy is classified into nonproliferative and proliferative form. Laser photocoagulation remains the standard treatment of diabetic retinopathy and diabetic maculopathy. Vitrectomy is indicated for more advanced cases of diabetic retinopathy, such as vitreous hemorrhage, tractional retinal detachment, combined tractional rhegmatogenous retinal detachment and tractive macular edema. Newer therapeutic options with pharmacologic agents are directed at the causative mechanisms of diabetic retinopathy. Diabetic maculopathy is increasingly treated with intravitreal triamcinolone acetate and vascular endothelial growth factor inhibitors applications. The purpose of this article is to describe current aspects of pathogenesis, classification and therapeutic options of diabetic retinopathy and diabetic maculopathy.

Katja Haložan, dr. med., zdravnik sekundarij
Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska 5
2000 Maribor

prof. dr. Dušica Pahor, dr. med., spec. oftalmolog
Oddelek za očne bolezni
Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska 5
2000 Maribor

Ključne besede

Diabetična retinopatija, diabetična makulopatija, laserska fotokoagulacija

Key words

Diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, laser photocoagulation

Uvod

Diabetična retinopatija (DR) je mikroangiopatija, ki prizadene prekapilarne arteriole, kapilare in venule mrežnice. Patofiziologija DR je kompleksen proces interakcij hemodinamičnih, biokemičnih in hormonskih mehanizmov, vendar natančen mehanizem, kako kronična hiperglikemija povzroči anatomske in funkcionalne spremembe žil, ni natančno pojasnjen (1).

Mrežnične kapilare so sestavljene iz endotelnih celic in pericitov, ki ovijajo kapilare. Periciti omogočajo strukturno integriteto žilne stene in avtoregulacijo krvnega pretoka. Tesni stiki med endotelnimi celicami predstavljajo notranjo krvno-mrežnično pregrado (2).

Glavni značilnosti DR sta mikrovaskularna okluzija (zapora drobnih žil) in prepuščanje žil (3).

Okluzija drobnih žil nastane zaradi naslednjih patoloških in kliničnih sprememb:

- Spremembe kapilarne stene - zgodnje histološke spremembe pri DR so zmanjšanje števila pericitov in endotelijskih celic v kapilarni steni ter zadebelitev bazalnih membran. Značilna najdba pri napredovali obliki DR so acelularne kapilare, katerih stena je sestavljena le iz bazalne membrane (1, 3, 4).
- Hematološke motnje - povečana agregacija in zmanjšana deformacija eritrocitov s posledično motenim prenosom kisika, povečana agregacija in adhezija trombocitov, aktivacija levkocitov in povečana plazemska koncentracija fibrinogena upočasnijo krvni pretok ter povzročijo okluzijo in rupturo žil, kar na očesnem ozadju vidimo kot krvavitve proksimalno od okluzije ter kot intraretinalne infarkte (mehki eksudati) distalno od okluzije (1, 4).

- Kopičenje sorbitola povzroči osmotski edem in poškodbo pericitov. Poškodovani periciti izgubijo zmožnost avtoregulacije krvnega pretoka. Zaradi strukturne oslabiljenosti žilne stene nastanejo mikroanevrizme. Ruptura mikroanevrizem lahko povzroči krvavitve mrežnice (1).

Posledica zapore so slabo prekrvljena ali ishemična področja mrežnice, kjer nastajajo rastni dejavniki angiogeneze (vazoproliferativni dejavniki), kot sta žilni endotelni rastni dejavnik (VEGF) in inulinu podoben rastni dejavnik 1 (IGF-1), kar sproži nastanek preretinalnih neovaskularizacij (1,4).

Proliferacija novih žil lahko nastane tudi na površini šarenice in v sprednjem prekatu, kjer lahko prekinje pretok prekatne vodice in sproži nastanek akutnega glavkoma.

Poškodba tesnih stikov endotelijskih celic povzroči razpad notranje krvno-mrežnične pregrade ter uhajanje znotrajžilne tekočine in plazemskih delcev v mrežnico, kar na očesnem ozadju vidimo kot edem, krvavitve in odlaganje lipidov v mrežnici (1, 2, 3).

Na razvoj DR vplivajo različni dejavniki tveganja: trajanje sladkorne bolezni (SB), nivo krvnega sladkorja, arterijska hipertenzija, okvare ledvic, povišane krvne maščobe, debelost, nosečnost (1).

DR delimo na **neproliferativno diabetično retinopatijo**, kadar so prisotne le intraretinalne spremembe, in **proliferativno diabetično retinopatijo**, kjer se tvorijo nove žile in vezivno tkivo na mrežnici (5).



Slika 1: Nproliferativna diabetična retinopatija - lažja oblika (trdi eksudati - glava puščice, mehki eksudati - puščica, mikroanevrizme).



Slika 2: Nproliferativna diabetična retinopatija - težja oblika (trdi eksudati, intraretinalne krvavitve, mikroanevrizme).

Neproliferativna diabetična retinopatija (NPDR)

NPDR je najpogostejša oblika DR. Spremembe so omejene na mrežnico. Bolniki običajno še nimajo težav ali počasi izgubljajo vid (3).

Klinične značilnosti NPDR so:

- **Mikroanevrizme** so vrečasta izbočenja delov kapilarne stene v notranjem jedrnem sloju mrežnice. Na očesnem ozadju se vidijo kot drobne okrogle rdeče pike, velikosti od 15 do 60 µm. So prvi klinični znak DR. Skoznje lahko uhajajo plazemski delci ali trombozirajo. Na slikah fluoresceinske angiografije (FA) se vidijo v zgodnji fazah kot pikčaste hiperfluorescence in v poznih fazah kot difuzne hiperfluorescence zaradi uhajanja barvila (3, 5) (slika 1, 2).
- **Trdi eksudati** so ostro omejeni, rumenkasto voščene-ga izgleda. Kopičijo se med notranjim pleksiformnim in notranjim jedrnim slojem mrežnice. Trdi eksudati nastanejo zaradi uhajanja lipoproteinov skozi prekinjene endotelne tesne stike mikroanevrizem. Pri kroničnem lokaliziranem edemu so krožno razporejeni na meji med normalno in edematozno mrežnico,

v sredini se običajno nahajajo mikroanevrizme. Pri napredovanju se odloži tudi holesterol. Sčasoma se zlivajo v večje skupke. Na slikah FA so vidni kot hipofluorescence (3, 4, 5) (slika 1, 2).

- **Intraretinalne krvavitve** nastanejo v globljih slojih mrežnice na venskem koncu kapilar. So pikčaste ali lisaste oblike (slika 2). Plamenaste (flame shaped) krvavitve nastanejo v bolj povrhnjih prekapilarnih arteriolah in po obliki sledijo poteku živčnih vlaken (4).
- **Edem mrežnice** je posledica uhajanja znotrajžilne tekočine v intra- in subretinalni prostor. Prvotno nastane med zunanjim pleksiformnim in notranjim jedrnim slojem mrežnice ter sčasoma zavzame celotno debelino mrežnice. Z nadaljnjim nabiranjem tekočine dobi foveja cistoidni videz (cistični edem makule). Edem mrežnice je lahko difuzen ali lokaliziran. Difuzni edem je posledica obsežne dilatacije in prepustnosti kapilar mrežnice. Lokaliziran edem mrežnice je posledica fokalnega prepuščanja mikroanevrizem in segmentnih dilatacij kapilar mrežnice. Na slikah FA je viden v poznih fazah kot območje hiperfluorescence zaradi uhajanja barvila (3,4,5).

Tabela 1: Klasifikacija prizadetosti diabetične retinopatije (H-hemoragije, MA-mikroanevrizme, NVD- nove žile na papili, NVE-nove žile drugod).

Stopnja	Značilnosti
Brez znakov retinopatije	Brez sprememb mrežnice
Neproliferativna	
Samo mikroanevrizme	Samo mikroanevrizme
Blaga NPDR	Mikroanevrizme + retinalne krvavitve, trdi eksudati
Zmerna NPDR	Blaga NPDR + mehki eksudati in/ali IRMA
Težka NPDR	Prisotnost ene izmed naslednjih značilnosti: - mikroanevrizme + zvijuganje vene in/ali H/MA v 4 kvadrantih; - obsežno zvijuganje ven v 2 ali več kvadrantih; - zmerne IRMA v 1 ali več kvadrantih.
Zelo težka NPDR	Dve ali več od zgoraj navedenih značilnosti težke NPDR
Proliferativna	
PDR brez visokega tveganja	- nove žile in/ali vezivne proliferacije; ali - preretinalna krvavitev in/ali hematovitreus.
PDR visokega tveganja	- NVD; ali - manj obsežne NVD ob hkratni preretinalni krvavitvi ali hematovitreusu; ali - NVE ≥ polovice papile ob hkratni preretinalni krvavitvi ali hematovitreusu.
Napredovala PDR	Obsežen hematovitreus, odstop mrežnice zajame makulo, sekundarna phthisis bulbi ali enukleacija zaradi zapletov DR

- **Žilne spremembe** so prisotne v obliki razširjenih, zvižuganih ven, ki so neenakomernega kalibra. Arterije so segmentno ali v celoti zožene in tudi okludirane (4).
- **Mehki eksudati** so fokalni infarkti v plasti živčnih vlaken mrežnice, ki nastanejo zaradi okluzije prekapiarnih arteriol. Prekinitev aksoplazmotskega pretoka in kopičenje transportnega materiala povzroči belkast videz lezij. Na očesnem ozadju jih vidimo kot majhne, belkaste in neostro omejene povrhnje lezije. FA prikaže fokalne hipofluorescence brez perfuzije kapilar (*slika 1*) (3,5).
- **Intraretinalne mikrovaskularne nepravilnosti** (intraretinal microvascular abnormalities – IRMA) predstavljajo arteriovenske šante, ki nastanejo v področju obsežne okluzije kapilar, in potekajo od mrežničnih arteriol do venul. Ker ni znano, ali so te spremembe novo nastale intraretinalne žile ali že obstoječe dilatirane kapilare, jih imenujemo IRMA. FA prikaže fokalno hiperfluorescenco brez uhajanja barvila skozi žilno steno v območju kapilarne okluzije (4).

Metode pregleda očesnega ozadja

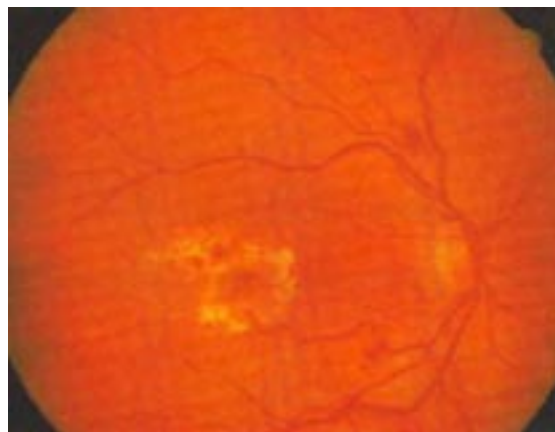
Pri pregledu očesnega ozadja (fundus) pri razširjenih zenicah (midrijazi) uporabimo:

- Oftalmoskopski pregled (direktni, indirektni);
- Pregled s pomočjo preiskovalnih kontaktnih leč na biomikroskopu ali špranjski svetilki;
- Fotografija očesnega ozadja;
- Fluoresceinska angiografija (FA) je slikanje očesnega ozadja s kontrastom. V žilo vbrizgamo barvilo fluorescein, ki obarva mrežnične žile. Normalne žile ne

prepuščajo barvila, pri okvarjeni žilni steni se barvilo pojavi v mrežnici (3).

Delitev NPDR

DR delimo na **neproliferativno** (NPDR) in **proliferativno** (PDR) obliko bolezni (*tabela 1*). NPDR nadalje razdelimo v štiri stopnje glede na napredovanje in obsežnost: blaga, zmerna, težka in zelo težka. Stopnja prizadetosti je odvisna od obsežnosti IRMA, venskih nepravilnosti in retinalnih krvavitvev. Pri blagi do zmerni NPDR je prisotnih relativno malo intraretinalnih krvavitvev, mikroanevrizem in minimalne spremembe ven ali IRMA. Za težko NPDR je značilna napredujoča ishemija mrežnice. Klinično ovrednotimo vse štiri kvadrante na srednji periferiji mrežnice, pri čemer uporabljamo pravilo »4-2-1«. Bolniki s katerokoli od naslednjih značilnosti imajo težko NPDR: 1) obsežne intraretinalne krvavitve v vseh štirih kvadrantih, 2) zvižugane vene v dveh ali



Slika 3: Diabetična makulopatija (venec trdih eksudatov, edem, krvavitve).

Tabela 2: Poenostavljena mednarodna klasifikacija prizadetosti diabetične retinopatije.

Stopnja	Značilnosti
Brez znakov retinopatije	Brez sprememb mrežnice
Blaga neproliferativna diabetična retinopatija	Samo mikroanevrizme
Zmerna neproliferativna retinopatija	Več kot samo mikroanevrizme in manj kot težka neproliferativna retinopatija
Težka neproliferativna diabetična retinopatija	Katerakoli od naslednjih značilnosti: -Več kot 20 intraretinalnih krvavitvev v vsakem kvadrantu -Zvižugane vene v več kot dveh kvadrantih -IRMA v več kot enem kvadrantu in brez znakov proliferativne retinopatije
Proliferativna diabetična retinopatija	Ena ali več od naslednjih značilnosti: -Neovaskularizacije -Hematovitreus/preretinalna krvavitvev

več kvadrantih ali 3) zmerne IRMA v vsaj enem kvadrantu. Če sta prisotni dve od teh značilnosti ovrednotimo stopnjo retinopatije kot zelo težko NPDR (5).

Nedavno se je uveljavila mednarodna klasifikacija DR, ki poenostavlja klasifikacijo prizadetosti DR za klinično uporabo (tabela 2) (5).

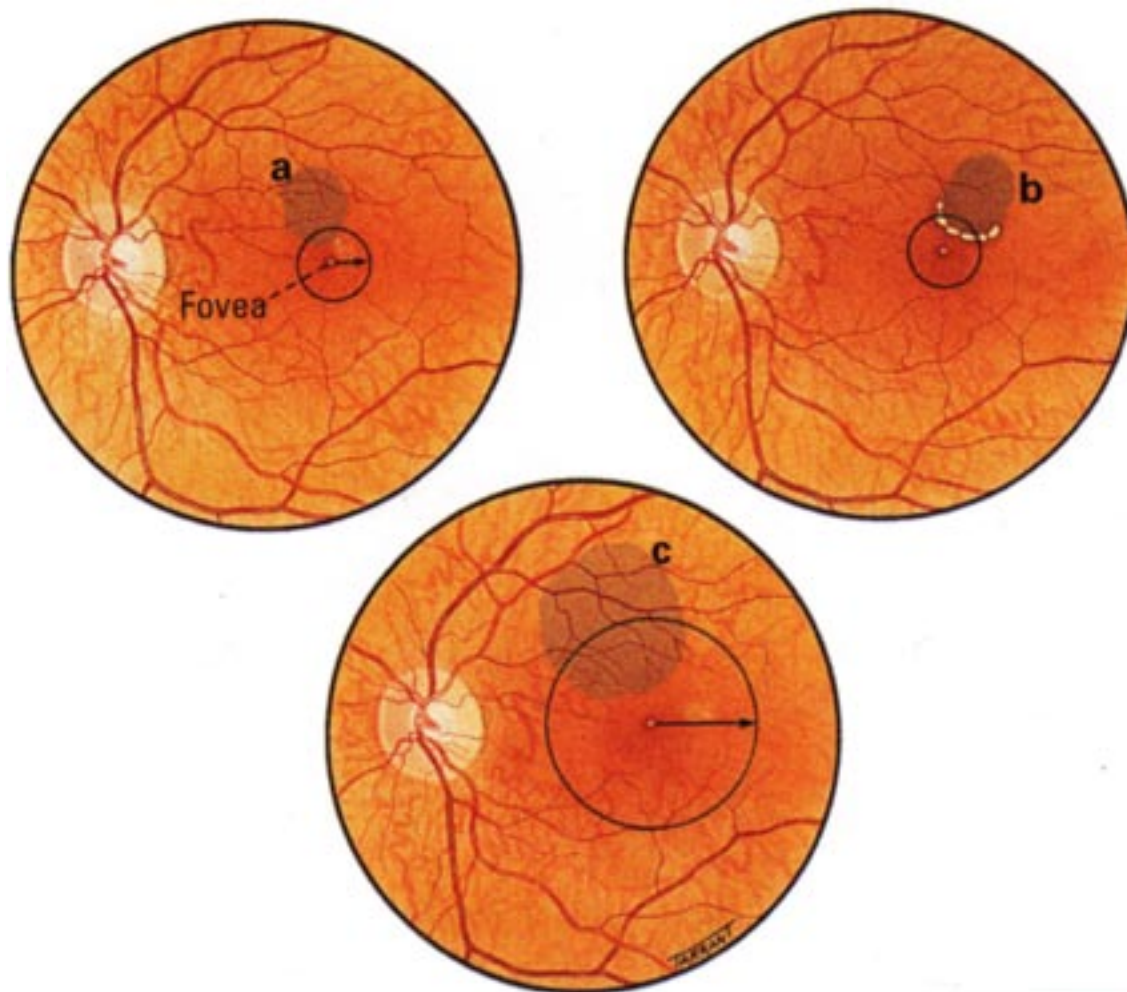
Zdravljenje DR

Za DR je danes še vedno standardno in z velikimi mednarodnimi kliničnimi študijami dokazano učinkovito zdravljenje z lasersko fotokoagulacijo (FKG). Študija diabetične retinopatije (diabetic retinopathy study – DRS) je bila prva velika študija, izvedena med letoma 1971 in 1975, ki je preučila učinkovitost panretinalnega laserskega zdravljenja bolnikov s PDR. Druga velika študija, izvedena med letoma 1979 in 1991, je bila študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (early treatment diabetic retinopathy study – ETDRS).

Namen te raziskave je bil preučiti učinkovitost preprečevanja napredovanja DR s panretinalno fotokoagulacijo ter hkrati določiti najustreznejši čas pričetka laserskega zdravljenja. ETDRS je preučila tudi učinkovitost laserskega zdravljenja diabetičnega edema makule (5,7, 8). Smernice laserskega zdravljenja temeljijo na rezultatih DRS in ETDRS.

Za preprečitev izgube vida pri bolnikih z DR je torej zelo pomembna pravočasna in pravilna izbira laserskega zdravljenja. Seveda je potrebna tudi hkratna optimalna ureditev krvnega sladkorja in krvnega tlaka.

Pri laserskem zdravljenju uporabljamo zeleni argonski laser. Laserski žarek nemoteno potuje skozi prozorne dele očesa. V pigmentnem sloju mrežnice se svetlobna energija laserskega žarka resorbira. Pri tem nastane majhna opekline - laserski pečat, ki se po približno enem tednu spremeni v brazgotino.



Slika 4: Klinično pomemben edem makule (glej besedilo) (Kanski 2003).

Zdravljenje je odvisno od stopnje DR in od prizadetosti makule. Zdravljenje z FKG ni potrebno pri očeh z blago in zmerno NPDR in če ni prizadeta makula. Pri napredovanju retinopatije v težko oz. zelo težko NPDR ali začetno PDR s panretinalno fotokoagulacijo v celoti popečatimo okvarjeno področje mrežnice, da preprečimo nastanek PDR visokega tveganja. Pri NPDR visokega tveganja je potrebna obsežna panretinalna fotokoagulacija. ETDRS je dokazala, da je panretinalna fotokoagulacija predvsem učinkovita pri zmanjšanju tveganja hude izgube vida predvsem pri bolnikih s SB tipa 2, zato je panretinalna fotokoagulacija priporočljiva pri starejših bolnikih z zelo težko NPDR ali začetno PDR v čim krajšem času (7, 8, 9).

Pri bolnikih z napredovalo aktivno PDR je potrebna vitrektomija.

Diabetična makulopatija

Najpogostejši vzrok poslabšanja vida pri sladkornih bolnikih je prisotnost edema in trdih eksudatov v področju foveje (diabetična makulopatija) (slika 3). Edem makule definiramo kot zadebelitev mrežnice ali prisotnost trdih eksudatov znotraj premera ene papile (1500 µm) od središča foveje (4).

Glede na vzorec FA ločimo več oblik diabetične makulopatije (4, 10):

- a) **fokalna eksudativna:** fokalni edem makule je dobro omejeno območje zadebelitve mrežnice, delno ali v celoti obdano s trdimi eksudati. S FA v poznih fazah vidimo fokalno hiperfluorescenco zaradi uhajanja barvila in dobro perfuzijo makule.
- b) **difuzna eksudativna:** difuzni edem makule je difuzno in neostro omejeno območje zadebelitve mrežnice.

FA prikaže v zgodnjih fazah razpršene pikčaste hiperfluorescence mikroanevrizem in v poznih fazah obsežno difuzno hiperfluorescenco zaradi uhajanja barvila.

- c) **ishemična:** prekinitev in zapora terminalnih arteriol, ki preskrbujejo kapilare foveje, povzroči centralno ishemijo in edem mrežnice. Klinična postavitev diagnoze je lahko težavna, medtem ko FA prikaže povečano fovealno avaskularno zono.
- d) **mešana:** prisotne so značilnosti eksudacije in ishemije.

ETDRS je definirala **klinično pomemben edem makule** (clinical significant macular edema-CSME), kadar je prisotna ena izmed naslednjih značilnosti (4, 10):

- zadebelitev mrežnice znotraj 500 µm oddaljenosti od središča foveje (slika 4a);
- trdi eksudati znotraj oddaljenosti 500 µm od središča foveje, če so v povezavi z edemom mrežnice (ki je lahko izven meje 500 µm) (slika 4b);
- edem mrežnice velikosti ene papile (1500 µm) ali večje, katerega del je znotraj premera ene papile od središča foveje (slika 4c).

Čeprav je lestvica prizadetosti edema makule v ETDRS »zlati standard« v kliničnih študijah, se je izkazala kot nepraktična v vsakodnevni klinični rabi. Zato je Ameriška akademija za oftalmologijo predstavila **dvo-stopenjski sistem** prizadetosti edema makule (tabela 3). Prva stopnja temelji na prepoznavi zadebeljene mrežnice in trdih eksudatov na zadnjem polu pri monokularnem pregledu. Naslednja stopnja temelji na oceni oddaljenosti zadebelitve mrežnice od središča foveje pri pregledu z biomikroskopom (10).

Tabela 3: Dvo-stopenjski sistem prizadetosti edema makule.

Stopnja	Značilnosti vidne pri oftalmoskopskem pregledu pri razširjeni zenici	
Brez edema makule	Brez zadebelitve mrežnice ali trdih eksudatov na zadnjem polu	
Prisoten edem makule	Zadebelitev mrežnice ali trdi eksudati na zadnjem polu	
Če je edem makule prisoten, se deli na:		
Stopnja	Značilnosti vidne pri oftalmoskopskem pregledu pri razširjeni zenici*	
Prisoten edem makule	Blagi edem makule	Zadebelitev mrežnice ali trdi eksudati na zadnjem polu distalno od središča makule
	Zmeren edem makule	Zadebelitev mrežnice ali trdi eksudati ogrožajo središče makule, vendar ga ne zavzemajo
	Težek edem makule	Zadebelitev mrežnice ali trdi eksudati v središču makule

* Trdi eksudati so znak trenutnega ali predhodnega edema makule. Diabetični edem makule je definiran kot zadebelitev mrežnice, za kar je potrebna tridimenzionalna ocena, kar je najbolje izvedljivo pri dilatiranih zenicah z uporabo biomiskoskopa in /ali stereofundus fotografije.

Diagnostika

Klinično prepoznamo edem makule z biomikroskopsko preiskovalno metodo in fotografijo očesnega ozadja.

FA ni nujna klinična preiskava pri odkrivanju edema makule. Običajno jo opravimo pred zdravljenjem, ker nam prikaže velikost in stopnjo prepuščanja barvila. Omogoča razlikovanje med mikroanevrizmami in pikčastimi krvavitvami v foveji. V zgodnjih fazah FA se mikroanevrizme prikažejo kot hiperfluorescence na temnejšem ozadju žilnice, medtem ko retinalne krvavitve ovirajo fluorescenco. Pipomore tudi pri določitvi kapilarne neperfuzeije foveje.

V zadnjem času se vse več uporabljajo občutljivejše metode meritev sprememb debeline mrežnice v makuli. Natančna meritev debeline mrežnice nam lahko pomaga pri zgodnji diagnozi in spremljanju edema makule. Debelino mrežnice lahko določimo z optično koherentno tomografijo (OCT – optical coherence tomography (slika 5)) in analizatorjem debeline mrežnice (RTA – retinal thickness analyser), ki omogočata določitev obsega in morfologije sprememb ter kvantitativno debelino mrežnice. Visoka ločljivost OCT omogoča zaznavo že pri spremembi debeline mrežnice 20-40 μm , medtem ko stereoskopska preiskava očesnega ozadja zazna spremembo debeline mrežnice pri najmanj 100 μm (9, 10).

Zdravljenje

Kadar zadebelitev zajame oz. ogroža središče foveje, obstaja visoko tveganje za izgubo vida.

Uporabimo lahko dva načina FKG z argonskim laserjem:

Fokalna fotokoagulacija omogoča ciljano zdravljenje vseh mikroanevrizem v edematozni mrežnici v območju 3000 μm (premer dveh papil) od središča makule. Premer laserskega pečata za posamezne mikroanevrizme je 50-100 μm s časovno izpostavitvijo 0,05-0,1 s. Lasersko zdravljenje pričnemo z najnižjo jakostjo laserskega

žarka, ki jo počasi zvišujemo, dokler ne dosežemo posvetlitev ali potemnitev mikroanevrizme (9, 10).

Mrežasta (»grid«) fotokoagulacija spodbudi proliferacijo celic pigmentnega epitela mrežnice in endotelijskih celic ter z nadomestitvijo poškodovanih celic izboljša integriteto krvno-mrežnične pregrade. Uporabimo jo pri difuznem edemu mrežnice brez vidnega fokalnega mesta uhajanja. Mreža je sestavljena iz enakomerno razporejenih pečatov nizke jakosti, premera 50–200 μm , s časovno izpostavitvijo 0,1 s in medsebojnim razmikom premera najmanj enega pečata. Običajno je potrebnih 100-200 pečatov (9, 10).

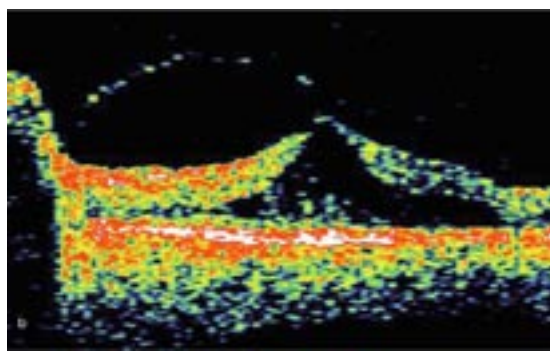
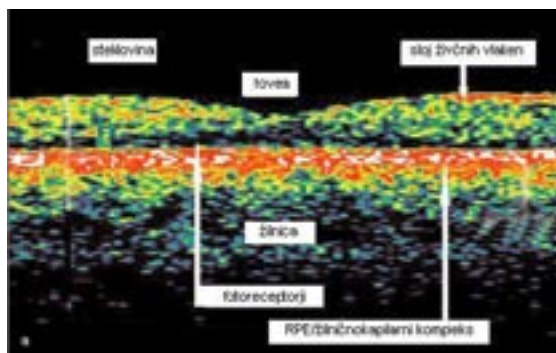
ETDRS je dokazala, da se je tveganje zmerne izgube vida s fokalnim laserskim zdravljenjem pri očeh s CSME zmanjšalo za 50%. Vendar je bilo le pri majhnem deležu bolnikov ugotovljeno izboljšanje vida. Glavni cilj laserskega zdravljenja pri večini bolnikov je torej ohranitev bolnikove obstoječe vidne ostrine. Zato je pri bolnikih z dobro vidno ostrino in CSME potrebno lasersko zdravljenje. Običajno so potrebni 3-4 posegi v razmiku 2-4 mesecev (10).

Kontraindikacija za mrežasto fotokoagulacijo je vidna ostrina manj kot 0,1 (10%). Zaradi slabega odziva difuznega edema makule na lasersko zdravljenje v večih kliničnih študijah, se razvijajo alternativne možnosti zdravljenja, kot je vitrektomija ali farmakološko zdravljenje (10).

Pri ishemični makulopatiji z obsežno ishemijo je FKG kontraindicirana.

Algoritem laserskega zdravljenja edema makule je prikazan v tabeli 4.

Pri bolnikih s hkratnim edemom makule in NPDR je priporočljivo najprej izvesti fokalno fotokoagulacijo makule in nato, v razmiku 4 tednov, še panretinalno fotokoagulacijo. V primeru PDR visokega tveganja, kjer je potrebno takojšnje zdravljenje, izvedemo sočasno blago panretinalno fotokoagulacijo v nazalnih kvadrantih



Slika 5: Optična koherentna tomografija. a) Prerez mrežnice; b) vitreomakularna trakcija povzroči edem makule (Spalton, 2005).

mrežnice in fokalno fotokoagulacijo makule, ter v ustreznem časovnem razmiku še dodatno panretinalno fotokoagulacijo (9, 10).

Proliferativna diabetična retinopatija (PDR)

PDR je eden izmed glavnih vzrokov poslabšanja vida in slepote pri bolnikih z DR. PDR po 15-20 letih prizadene okrog 50% bolnikov s SB tipa 1, 5-10% bolnikov z inzulinsko neodvisno SB tipa 2 in 30% bolnikov z inzulinsko odvisno SB tipa 2 (11).

Klinične značilnosti

Glavna klinična značilnost PDR je neovaskularizacija, ki je lahko na papili ali v območju premera ene papile vidnega živca (new vessels at disc - NVD), vzdolž poteka žilnih lokov (new vessels elsewhere - NVE) ali oboje (slika 6) (12).

FA v zgodnjih fazah prikaže neovaskularizacije in v poznih fazah hiperfluorescence zaradi intenzivnega uhajanja barvila iz neovaskularnega tkiva (3, 12).

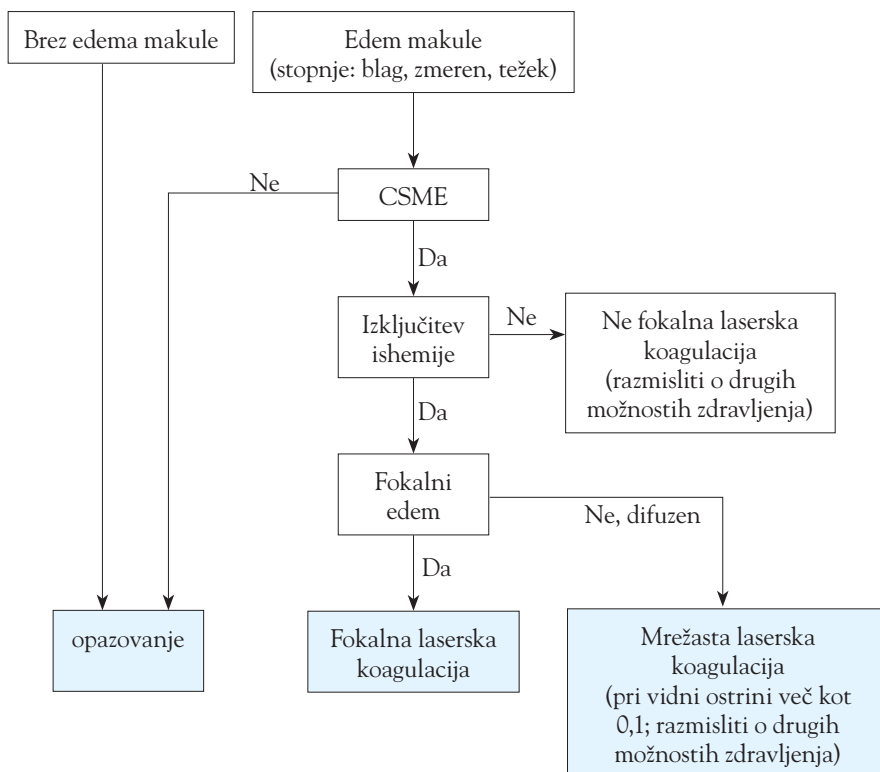
Novo žile vdirajo skozi notranjo membrano limitans ter se razraščajo v območju med mrežnico in steklovino. Nove žile spremlja nastanek vezivnega tkiva, ki skupaj

tvorijo žilno-vezivne membrane ter se trdno prilepijo na mrežnico in posteriorno hialoidno membrano steklovine. Več študij je dokazalo pomembno vlogo steklovine v patogenezi PDR, zato je bil izraz PDR spremenjen v proliferativna diabetična vitreoretinopatija (PDVR) (tabela 5). Prvo stopnjo v hipotezi o nastanku PDVR



Slika 6: Proliferativna diabetična retinopatija (neovaskularizacije, intraretinalne krvavitve, zvijugane vene mestoma neenakomernega kalibra).

Tabela 4: Algoritem laserskega zdravljenja edema makule.



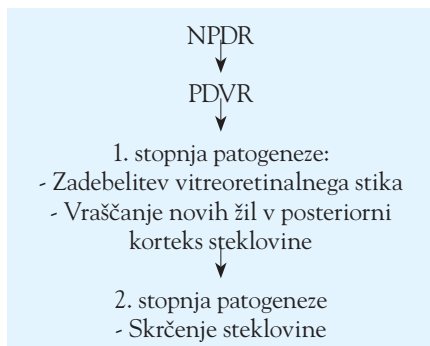
predstavlja zadebelitev korteksa steklovine, čemur sledi vraščanje žilno-vezivnih membran v korteks steklovine. V drugi stopnji pride do kontrakcije korteksa steklovine, predvsem v posteriornem delu. Ob tem lahko nove žile zaradi ranljive stene počijo in nastane obsežna krvavitev v preretinalni prostor (subhialoidna krvavitev) ali v steklovino (hematovitreus). Zaradi krčenja steklovine delujejo na mrežnico traksijske sile vezivnih povezav, ki lahko povzročijo edem makule, makularno heterotopijo (sprememba položaja makule) ali zaradi vleka traksijski odstop mrežnice (11, 12).

Kroll je osnoval klasifikacijo PDVR, ki razlikuje med začetnimi in poznimi stopnjami bolezni ter temelji na opisani hipotetični patogenezi PDVR (11). Dinamične morfološke stopnje so predstavljene v tabeli 6.

Panretinalna fotokoagulacija

DRS je dokazala, da je panretinalna fotokoagulacija zmanjšala tveganje hude izgube vida za več kot 50% pri očeh s PDR visokega tveganja v 5 letnem obdobju (7, 8).

Tabela 5: Nastanek PDVR.



Značilnosti visokega tveganja, pri katerih DRS priporoča panretinalno fotokoagulacijo, so (7):

- NVD $\geq \frac{1}{4}$ do $\frac{1}{3}$ velikosti papile;
- NVD na papili ali v območju premera ene papile;
- NVD na papili ali v območju premera ene papile ter hematovitreus ali preretinalna krvavitev;
- NVE $\geq \frac{1}{2}$ velikosti papile ter hematovitreus ali preretinalna krvavitev.

Pri PDR s panretinalno fotokoagulacijo popečatimo ishemično mrežnico v celoti, razen področja makule. Lasersko zdravljenje izvedemo v več zaporednih posegih, v razmiku od 4 do 6 tednov, saj je izvedba celotne panretinalne fotokoagulacije v enkratnem posegu povezana z večjim tveganjem nastanka zapletov. Z LFK naredimo 1200-1600 pečatov srednje jakosti. Premer laserskega pečata je 500 μm z medsebojnim razmikom 0.5 pečata in časovno izpostavitvijo 0,1-0,2 s (zeleni laser). Jakost prilagajamo tako, da dosežemo nežno posvetlitev



Slika 7: Očesno ozadje po laserski fotokoagulaciji mrežnice.

Tabela 6: Dinamične morfološke spremembe PDVP.

Stopnja	Značilnosti
A	Proliferativne spremembe v steklovini po vsej mrežnici, vendar predvsem okrog papile vidnega živca in tudi drugod, mrežnica popolnoma prilega
B	Skrčenje vitreoretinalnega stika povzroči omejen traksijski odstop mrežnice okrog papile vidnega živca in žilnih arkad, dobra vidna ostrina ker makula prilega (vse dokler ne nastane hematovitreus ali SB ne zajame makule) Traksijski odstop mrežnice nastane: Bn-nazalno od papile vidnega živca Bt-temporalno od papile vidnega živca
C 1-4	Traksijski odstop zajame področje makule, vidna ostrina je vedno zmanjšana Stopnja prizadetosti je odvisna od števila zajetih kvadrantov: C1-en kvadrant C2-dva kvadranta C3-trije kvadranti C4-štirje kvadranti

pečata. Področje panretinalne fotokoagulacije sega od temporalnih arkad do ekvatorja mrežnice ter temporalno do velikosti dveh papil od središča makule (slika 7). Okrog papile vidnega živca ohranimo področje velikosti ene papile, da preprečimo izgubo centralnega vidnega polja.

Stranski učinek laserskega zdravljenja je lahko zmanjšana vidna ostrina in blaga periferna zožitev vidnega polja (7, 9, 12, 13).

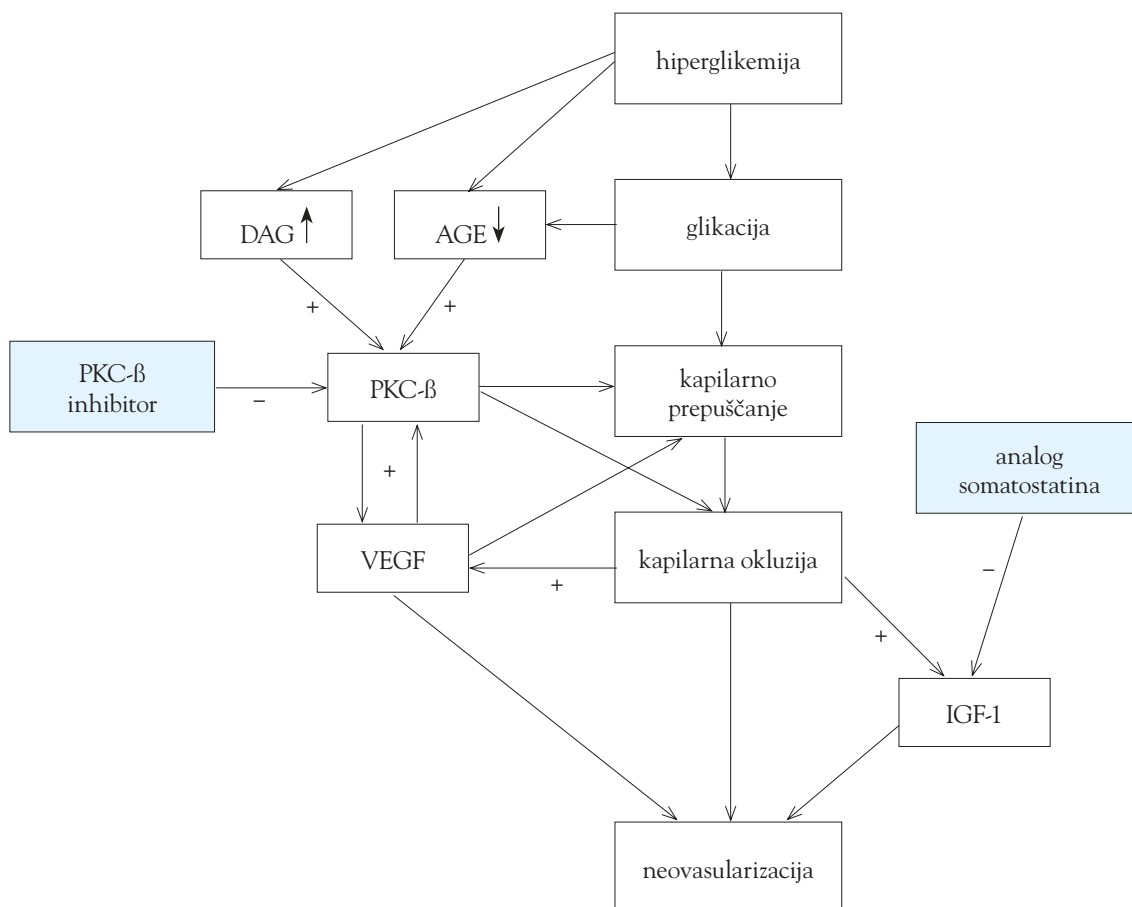
Vitreoretinalni poseg (VRP)

VRP je glavna metoda zdravljenja poznih zapletov PDR. Pooperativno uspešnost VRP opredelimo kot anatomski uspeh in kot funkcionalni uspeh, ki ga ocenjujemo z vidno ostrino. Ker VRP ni vzročno zdravljenje, je funkcionalni uspeh VRP odvisen od stopnje ishemije mre-

žnice. Pri sladkornih bolnikih je funkcionalni uspeh zaradi prisotne ishemije, na katero ne moremo bistveno vplivati, relativno slab. Vendar je še tako majhno izboljšanje vida pri teh bolnikih koristno (14, 15).

VRP je operacija, ki omogoča nadzoran dostop do očesne mrežnice skozi oko. Pri pristopu pars plana se naredijo tri sklerotomije v področju pars plana ciliarika. Najprej se odstrani očesna steklovina z rezanjem in aspiracijo (vitrektomija), kar omogoči neposreden dostop k mrežnici. Nato se z mikroinštrumenti odstrani bolezenske spremembe nad nevrosenzorično plastjo mrežnice in pod njo ter z različnimi raztopinami ali plini zapolni steklovinski prostor (15).

Tabela 7: Patomehanizem in farmakološko zdravljenje DR. Hiperglikemija povzroči nastanek napredovalih končnih produktov glikacije (advanced glycation end products - AGE) in zvišan nivo diacilglicerola (DAG). To aktivira protein kinazo C β (PKC- β), ki vodi v prekomerno ekspresijo VEGF. Aktivacija PKC- β torej povzroči prepuščanje kapilar in neovaskularizacijo, kar se lahko prepreči z inhibitorji PKC- β (ruboxistaurin mesilat). Okluzija kapilar povzroči prekomerno ekspresijo IGF-1, ki je močan dejavnik nastanka neovaskularizacij. Somatostatinski analog oktreotid lahko inhibira IGF-1 in s tem prepreči neovaskularizacijo.



Indikacije za poseg so:

- **Krvavitev v steklovino ali hematovitreus:** najpogostejša indikacija za VRP je hematovitreus, ki se ne resorbira v enem mesecu in pri katerem je bolnikova vidna ostrina manjša od 0,1 (10 %). Pooperativna prognoza je boljše, če naredimo VRP v prvih treh mesecih po nastopu krvavitve v steklovino, zlasti pri bolnikih s SB tipa 1 (14, 15).
- **Trakcijski odstop foveje:** kadar je odstopu mrežnice pridružen odstop makule, je potrebno napraviti VRP v čim krajšem času, saj je postoperativna prognoza slabša pri bolnikih z dolgo trajajočim odstopom zaradi hipoksije in posledične apoptoze fotoreceptorjev (15).
- **Ekstrafoveolarni trakcijski odstop:** trakcijski odstop mrežnice se običajno prične v bližini papile vidnega živca ali vzdolž žilnih lokov in ni absolutna indikacija za VRP, saj v večini primerov ostane stabilen ali mrežnica tudi spontano naleže. Pomembno je, da oči z ekstrafoveolarnim trakcijskim odstopom pazljivo opazujemo, predvsem po laserskem zdravljenju. Fotokoagulacija aktivnih vezivno-žilnih membran sproži vezivno preoblikovanje neovaskularizacij in tudi skrčenje membran, kar lahko sčasoma vodi v progresijo trakcijskega odstopa mrežnice. VRP je potreben, če odstop napreduje in ogroža fovejo ali nastane obsežna krvavitev v steklovino (14, 15).
- **Kombinirani trakcijski in regmatogeni odstop mrežnice:** pri trakcijsko-regmatogenem odstopu mrežnice je zaradi hitre progresije potreben VRP v čim krajšem času.
- **Trakcijski edem makule:** zadebeljena hialoidna membrana, ki je prirasla v področju makule, povzroči stalni vlek mrežnice v tem področju, kar vodi v nastanek edema makule. Vitrektomija z odstranitvijo posteriorne hialoidne membrane odpravi vitreoretinalno trakcijo in sproži resorbcijo edema ter izboljša vidno funkcijo pri bolnikih s slabim odgovorom na predhodno lasersko zdravljenje. Vitrektomija naj bi tudi sprostila lokalno kopičenje citokinov in rastnih dejavnikov, ki prispevajo k nastanku edema makule.

Rezultati študij kažejo, da naj bi bila vitrektomija uspešna v zmanjšanju edema makule tudi pri očeh brez prisotne premakularne membrane in z odstoplo steklovino (10, 14).

- **Difuzni edem makule:** Več zadnjih študij opisuje izboljšanje difuznega edema makule brez vidne trakcije po vitrektomiji pri očeh s pritrjeno steklovino. Patofiziološka osnova tega pristopa je izboljšanje dotoka kisika in hranil iz steklovine v mrežnico in obratno, pospešitev difuzije citokinov iz mrežnice v steklovino ter s tem preprečitev akumulacije dejavnikov, ki povzročajo edem makule v mrežnici (10, 14).

Namen VRP je odstranitev steklovine in s tem substrata vzdolž katerega poteka rast vezivno-žilnih membran, odstranitev krvavitve v steklovino, odstranitev trakcijskih vezivno-žilnih membran iz površine mrežnice, zaprtje morebitne mrežnične razpoke ter preprečitev nadaljnje neovaskularizacije z lasersko endofotokoagulacijo (3, 14, 15).

Zapleti VRP so lahko nastanek iatrogene raztrgane mrežnice med operativnim posegom, prehodno povišanje intraokularnega pritiska (IOP), endoftalmitis, katarakta (14,15).

Farmakološko zdravljenje

Zaradi omejenih možnosti zdravljenja je znanstveno raziskovanje usmerjeno v iskanje farmakoloških substanc za preprečevanje zapletov DR. Preučevanje mehanizma nastanka DR in molekularnih signalnih poti je pomembno za prepoznavanje tarč, na katere bi lahko vplivali z zdravljenjem (16).

V zadnjih letih je v strokovni literaturi veliko člankov, ki kažejo na učinkovito in varno rabo kortikosteroidov z neposrednim injiciranjem v oko. Pri zdravljenju edema makule je uporaba steroida intravitrealno smiselna, ker stabilizira stičišča endoteljskih celic in s tem zmanjša prepustnost žil in intraretinalni edem, kar je z raziskavami dokazano za sintetični analog triamcinolon acetamid. Intravitrealna raba zdravila omogoča maksimalno koncentracijo zdravila na mestu, kjer je to po-

Tabela 8: Priporočeni kontrolni pregledi.

Stopnja retinopatije	Sledenje (meseci)
Brez retinopatije ali samo mikroanevrizme	12
Blaga/zmerna NPDR brez edema makule	6 - 12
Blaga/zmerna NPDR z edemom makule, ki ni klinično pomemben	4 - 6
Blaga/zmerna NPDR s klinično pomembnim edemom makule	3 - 4
Težka/zelo težka NPDR	3 - 4

trebno, hkrati pa ne daje sistemskih stranskih učinkov. Vendar pa obstaja še veliko odprtih vprašanj o odmerku zdravila, dolgotrajni učinkovitosti in tveganjih ponavljajočih se intravitrealnih injiciranj (16, 17).

Pri zdravljenju edema makule se preizkuša tudi antipermeabilni učinek nove skupine zdravil, inhibitorjev VEGF, s tarčnim delovanjem na VEGF (16).

V zdravljenju sekundarnih zapletov DR eksperimentalni in klinični dokazi kažejo na učinkovitost farmakoloških spojin, ki imajo antiangiogeni učinek, kot so analogi somatostatina, inhibitorji proteinske kinaze C (PKC), inhibitorji VEGF (tabela 7) (16).

Analogi somatostatina

Kronično prekomerno nastajanje ravnega hormona in IGF-1 ima pomembno vlogo v patogenezi DR. Rastni hormon, ki nastaja v hipofizi, povzroči proliferacijo endotelijskih celic mrežnice ter hkrati stimulira sproščanje IGF-1. IGF-1 deluje kot rastni dejavnik nastanka neovaskularizacije. Somatostatin z vezavo na somatostatinske receptorje inhibira rast endotelijskih celic, spodbujenih z rastnimi dejavniki, kot so VEGF in IGF1. Zato so v zdravljenju DR somatostatinski receptorji tarče delovanja sintetičnih somatostatinskih analogov, kot je oktreotid. Pozitiven učinek oktreotida se je do sedaj pokazal v manjših študijah. Somatostatinski analogi delujejo na dva načina, pri bolnikih z edemom makule stabilizirajo krvno-mrežnično pregrado in pri napredovalih oblikah DR inhibirajo neoangiogenezo (16).

Literatura

1. Frank RN. *Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy*. In: Ryan SJ. *Retina* (ed.4). Philadelphia: Elsevier, 2006:1241-70.
2. McCulloch DK. *Pathogenesis and natural history of diabetic retinopathy*. Dosegljivo na spletnem naslovu: www.uptodate.com. Datum dostopa 27.7.2007.
3. Gračner B, Pahor D. *Oftalmologija*. Maribor: Visoka zdravstvena šola, 2003: 129-38.
4. Kanski JJ. *Clinical ophthalmology* (ed.5). Philadelphia: Elsevier, 2003: 439-55.
5. Chew EY, Ferris FL. *Nonproliferative diabetic retinopathy*. In: Ryan SY. *Retina* (ed.4). Philadelphia: Elsevier, 2006: 1271-84.
6. Spalton DJ, Hitchings RA, Hunter PA. *Atlas of clinical ophthalmology*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 397-436.
7. Neubauer AS, Ulbig MW. *Laser treatment in diabetic retinopathy*. *Ophthalmologica* 2007; 221: 95-102.
8. Kroll P, Hoerle S. *Evidence-based therapy of diabetic retinopathy*. *Ophthalmologica* 2007; 221: 132-141.
9. McCulloch DK. *Treatment of diabetic retinopathy*. Dosegljivo na spletnem naslovu: www.uptodate.com. Datum dostopa 27.7. 2007.
10. Meyer CH. *Current treatment approaches in diabetic macular edema*. *Ophthalmologica* 2007; 221: 118-131.
11. Kroll P, Rodrigues EB, Hoerle S. *Pathogenesis and classification of proliferative diabetic vitreoretinopathy*. *Ophthalmologica* 2007; 221: 78-94.
12. Davis MD, Blodi BA. *Proliferative diabetic retinopathy*. In: Ryan SY. *Retina* (ed.4). Philadelphia: Elsevier, 2006: 1285-132.
13. Lang GE. *Diabetische Retinopathie-Stadieneinteilung und Laserbehandlung*. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005; 222: R1-R18.
14. Helbig H. *Surgery for diabetic retinopathy*. *Ophthalmologica* 2007; 221: 103-111.
15. Globočnik-Petrovič M. *Vitreoretinalni poseg in njegove indikacije v očesni kirurgiji*. *Zdrav vestn* 2002; 71: 691-5.
16. Lang GE. *Pharmacological treatment of diabetic retinopathy*. *Ophthalmologica* 2007; 221: 112-117.
17. Kraut A. *Triamcinolon intravitrealno v zdravljenju cistoidnega edema makule*. *Zdrav vestn* 2005; 74: 579-82.

Inhibitorji PKC

Eden izmed pomembnih mehanizmov nastanka in progresije DR je tudi aktivacija PKC. Glukoza se v celicah metabolizira v procesu glikolize, pri tem nastane DAG, ki nato aktivira PKC. PKC pospeši aktivacijo ravnih dejavnikov, hkrati je tudi vezava VEGF na receptorje in delovanje VEGF odvisno od aktivacije PKC. V študijah se je izkazal kot učinkovit selektivni inhibitor PKC ruboxistaurin mesilat (RBX). Zdravljenje podgan z RBX je pokazalo izboljšanje krvnega pretoka mrežnice in zmanjšanje aktivnosti PKC mrežnice. RBX tudi zmanjša, z VEGF povzročen, razpad krvno-mrežnične pregrade in neovaskularizacijo (16).

Zaključek

Za uspešno zdravljenje boleznij je tudi zelo pomembno zgodnje odkrivanje boleznij. Prvi pregled očesnega ozadja pri bolnikih s SB tipa 1 je potreben 3 do 5 let po odkritju SB. Pri bolnikih s SB tipa 2 je potrebno takoj ob odkritju boleznij pregledati tudi očesno ozadje. Predvsem so pomembne redne trimesečne ali celo pogostejše kontrole očesnega ozadja med nosečnostjo. Sledenje bolnikov z DR je nato odvisno od stopnje retinopatije (tabela 8) (5).