

## Диабетна ретинопатия

Кунева, И., Даскалов, В.

Диабетната ретинопатия е на пето място като причина за слепота в света. Тя представлява микроангиопатия, развиваща се в резултат на повишените нива на кръвна захар в организма, водеща до исхемия и повишената съдова пропускливост в резултат на нарушена кръвно-ретинна бариера и определящи клиниката на заболяването.

**Ключови думи:** диабетна ретинопатия, форми, клинична картина.

По дефиниция на СЗО Захарният Диабет е “състояние на абсолютен или относителен инсулинов дефицит, характеризиращ се с хипергликемия и риск от микро- и макросъдови усложнения”. Над 200 милиона човека в света страдат от това заболяване и се очаква в следващите 25 години бройката на диабетиците да се увеличи с 121.8 милиона.

Болните от диабет в България са 520 000, предимно във възрастовата група между 30-60 години.

Най-общо захарният диабет бива два типа:

ИЗЗД, от който страдат  $\leq 10\%$

НИЗЗД, от който страдат  $\geq 90\%$

Основните рискови фактори за развитие на диабетна ретинопатия са: давност на заболяването, хипергликемия, артериална хипертония, възраст на поява на заболяването, генетични фактори, затлъстяване, тютюнопушене, хиперлипидемия, бременност, високо късогледство, заседнал начин на живот. При пациенти с тип I с давност на заболяването 20 и повече години над 90% от пациентите имат някаква форма на диабетна ретинопатия, след 30 години над 50% развиват пролиферативна форма. При тип II след 20 годишна давност 60% развиват белези на ретинопатия и едва 5% - пролиферативна форма. По-високата честота на диабетна ретинопатия при поставянето на диагнозата Захарен диабет при тип II се дължи на по-късното диагностициране на болестта- 4-7 години след нейното начало(1).

В окоото съществуват две кръвно-ретиинени бариери – външна- на нивото на ретинения пигментен епител, обусловена от здравите връзки между пигментните клетки и вътрешна – на нивото на ретинените съдове и здравите връзки между перицитите. При липсата на заболяване тези две кръвно-ретиинени бариери не позволяват преминаването на серум, кръвни продукти, протеини, липиди и други големи молекули в ретината, нарушавайки по този начин зрителната функция.

Диабетната ретинопатия е микроангиопатия, при която в началото се увреждат малките кръвоносни съдове. Капиляропатията се характеризира със загуба на перицити, задебеляване на базалната мембрана, пролиферация на ендотелни клетки. Настъпват и промени в реологията на кръвта, промени в тромбоцитната агрегация, повишен вискозитет на плазмата. Тази капилярна дисфункция води до повишена пропускливост, нарушаване на вътрешната кръвно-ретиинена бариера и/или съдови оклузии(2).

Проявите на Непролиферативната диабетна ретинопатия (НПДР) са следните:

**Микроаневризми** - фокални разширения на ретинените капиляри 10-100микрона. При офталмоскопия в очното дъно изглеждат като точковидни хеморагии. В началото стените им са тънки- липсват перицити, по-късно се появява ендотелна пролиферация и задебеляване на

базалната мембрана. Въпреки задебелената стена те са пропускливи за вода и големи молекули, което позволява кумулацията им в околната ретина. Разположени са във вътрешния нуклеарен слой, обикновено съседно на исхемични участъци. В микроаневризмите може да се отлага фибрин и кръвни клетки (най-вече еритроцити), което постепенно може да доведе до запушването им.

**Ретинени хеморагии**, които могат да бъдат:

- Пламъковидни – от големите повърхностни прекапилярни артериоли, разположени в слоя на нервните влакна (близо до вътрешната повърхност на ретината).
- Точковидни – разположени в по-дълбоките слоеве, произхождащи от венозния край на капилярите.
- Дълбоки тъмни хеморагии представляващи хеморагични ретинени инфаркти, разположени в средните ретинени слоеве. Те са важен маркер за прогресията на диабетната ретинопатия към пролиферативна.

**Меки ексудати**- бели меки отложения в слоя на нервните влакна, причинени от оклузия на прекапилярните артериоли. Представяват натрупване на продукти на аксоплазматичния транспорт на местата на прекъсването му и са белег на исхемия. Обикновено се съчетават и са белег на съпътстваща хипертония.

**Твърди ексудати** – жълти депозити от липиди и протеини, разположени около капиляри или микроаневризми с нарушен пермеабилитет, оформяйки пръстен (цирцинатна корона). Разположават се на границата между оточна и неоточна ретина. Хиперлипидемията обикновено корелира с появата на твърди ексудати.

**Неравномерности** в калибъра на вените, промяна в стената и пропускливостта им, образуване на венозни бримки - тези промени обикновено са съпроводени с исхемия в околната ретина.

**IRMA** (intraretinal microvascular anomalies) шънтове свързващи артериола с венула, намиращи се в зона на липсваща перфузия на ретината. Те са белег за тежка НПДР, която много бързо може да прогресира в пролиферативна.

**Макулни промени** при НПДР:

Макулен едем - една от основните причини за намаление на зрението при диабетците.

Течността, която се натрупва в междуклетъчното пространство се просмуква от микроаневризми или от увредените капиляри.

Исхемична макулопатия - по-честа при тип I ЗД , характеризира се с намаление на фовеалната васкуларизация, увеличава се фовеалната аваскуларна зона.

**Пролиферативната диабетна ретинопатия** (ПДР) е ангиогенен отговор на ретината в опит да се преодолее исхемията в резултат на обширните капилярни оклузии. Неосъдовете се появяват на границата между исхемична и нормална ретина, обикновено произхождат от посткапилярните венули и не притежават качествата на кръвно-ретинена бариера. Те биват: Неосъдове от диска на зрителния нерв (NVD), Неосъдове в останалата част на ретината (NVE).

NVD понякога в началото трудно могат да се разграничат от нормалните капиляри на папилата, те са отговор на масивна генерализирана исхемия на ретината. С времето се разрастват и се придружават и от фиброзна компонента, растейки напред от папилата на зрителния нерв.

NVE се развиват обикновено при секторна исхемия, на границата между исхемична и нормална ретина. Понякога могат да бъдат сбъркани с IRMA, различават се по това, че неосъдовете формират бримки.

Някои от споменатите белези на диабетната ретинопатия – непролиферативна и пролиферативна трудно могат да бъдат установени при оглед на ретината чрез офталмоскопия- директна и/или

индиректна. Често за установяване наличието на исхемия, нарушена пропускливост, неосъдове и други се налага провеждането на флуоресцеинова ангиография(ФА). При нея се наблюдава в динамика съдовата мрежа на ретината, нейните особености и нарушенията в кръвно-ретинената бариера.

По-късни усложнения на диабетната ретинопатия са: поява на фиброзна тъкан в зоните на неоваскуларизация, контракция на фиброзната тъкан, последвана от хеморагии – под и в стъкловидното тяло, тракционно отлепване на ретината. Въпреки че макулният едем, твърдите ексудати и капилярните оклузии при НПДР водят до силно намаление на зрението, хеморагиите в стъкловидното тяло при ПДР или отлепване на ретината водят до много по-тежко инвалидизиране на пациентите. Витреалните хеморагии настъпват най-често по време на сън – нощно повишаване на кръвното налягане, хипогликемия рано сутрин и бързи очни движения (REM фазата на съня).

Създаването на стандарт за грижа за пациентите при определено заболяване е изключително важно за своевременната терапия и профилактика на тежките усложнения и загуба на зрение. В световен мащаб има две големи проучвания, на базата на които са създадени препоръките за поведение и терапия при диабетна ретинопатия. Diabetic Retinopathy Study (DRS) and the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) демонстрират, че ефективната терапия на диабетната ретинопатия може да предотврати в голяма степен загубата на зрение (3), (4).

На следващата таблица е посочена класификацията на ДР и препоръките за поведение при съответните форми:

Липса на ДР	Ежегоден контрол
Много лека НПДР Само микроаневризми	Ежегоден контрол
Лека НПДР Микроаневризми, ретинени хеморагии, ексудати	Контрол на 6-12 месеца в зависимост от тежестта на симптомите, стабилността на системните показатели и пациента
Умерена НПДР По 20 и повече хеморагии в 1 до 3 квадранта или леки IRMA. Сериозни венозни аномалии в не повече от 1 квадрант, меки ексудати	Контрол на 6 месеца Висок риск за развитие на ПДР до 1 година – 8%
Тежка НПДР един или повече от: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хеморагии в 4те квадранта</li> <li>• Венозни аномалии в 2 и повече квадранта</li> <li>• IRMA в един или повече квадранта</li> </ul>	Контрол на 4 месеца Висок риск от развитие на ПДР в 15% до 1 година
Много тежка НПДР Два или повече от критериите на тежката НПДР	Контрол на 2 месеца Висок риск от развитие на ПДР в 45% до 1 година.
ПДР NVD NVE	Панретинна лазеркоагулация

Усложнения Хеморагии в стъкловидното тяло Тракционно отлепване на ретината	Оперативно лечение
--	--------------------

При тежка непролиферативна диабетна ретинопатия, както и при пролиферативна диабетна ретинопатия се препоръчва лазертерапия - целта на която е намаление на исхемичния стимул за неоваскуларизация на ретината. В този случай най-често се провежда панретинена фотокоагулация. Лазертерапия се провежда също и в случаите на фокален и дифузен оток в ретината. Навременната и адекватна лазертерапия намалява риска от тежки увреждания на зрителната функция с над 50%(5).

Исхемията при диабетната ретинопатия в резултат на капилярните оклузии стимулира увеличена продукция на съдови ендотелни пролиферативни фактори (VEGF)[6] в стъкловидното тяло. Повишените нива на VEGF стимулират неоваскуларизацията на предния и задния очен сегмент, причиняват и пропускане на течност от капилярите, влияейки върху белтъците, отговорни за капилярния пермеабилитет-оклудин и зонула оклуден 1.

Нивото на повишение на VEGF корелира със степента на капилярната липса на перфузия и тежестта на оток в макулата. Това е причината за приложението на анти-VEGF препарати (Lucentis (Ranibizumab), Macugen (Pegaptanib), Avastin (Bevacizumab)) интравитреално при макулен едем[7]. За диагностицирането на макулния едем и мониторирането на терапевтичния ефект в съвременната офталмологична практика се използва оптичната кохерентна томография (ОСТ), чрез която получаваме детайлна информация за слоевете и структурите на ретината.

При поява на усложненията на пролиферативната диабетна ретинопатия -кръвоизливи в стъкловидното тяло, отлепване на ретината, които водят до тежка загуба на зрението на пациента е наложително хирургично лечение – парс плана витректомия (PPV). Понякога няколко дни преди операцията се прилага интравитреално анти-VEGF препарат с цел намаление на кръвенето при операцията.

Тежкото инвалидизиране в резултат на диабетна ретинопатия може да бъде предотвратено или поне силно намалено, ако създадения стандарт за грижа на тези пациенти се спазва. Diabetic Retinopathy Study (DRS) and the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) демонстрират ясно критичната нужда от редовни очни прегледи и своевременната лазерна терапия, като по този начин се намаляват и директните загуби от тежките усложнения и тяхното лечение(8).

#### КНИГОПИС:

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520–526.
2. Barchetta I, Riccieri V, Vasile M, et al. High prevalence of capillary abnormalities in patients with diabetes and association with retinopathy. *Diabet Med*. Sep 2011;28(9):1039-44.
3. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Design, methods and baseline results. Report No. 6 Invest Ophthalmol Vis Sci 1981;21:1-20990
4. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Early treatment study design and baseline patient characteristics. ETDRS Report Number 7. *Ophthalmology* 1991;98:741-751
5. Quillen DA, Gardner TW, Blankenship GW. Clinical Trials in Ophthalmology: A Summary and Practice Guide. In: Kertes C, ed. *diabetic retinopathy study*. 1998:1-14
6. Pe'er J, Shweiki D, Itin A, Hemo I, Gnessin H, Keshet E. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab*

*Invest.* 1995;72:638–645.

7. Arevalo JF, Garcia-Amaris RA. Intravitreal bevacizumab for diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev.* Feb 2009;5(1):39-46

8. Bragge P, Gruen RL, Chau M, Forbes A, Taylor HR. Screening for Presence or Absence of Diabetic Retinopathy: A Meta-analysis. *Arch Ophthalmol.* Apr 2011;129(4):435-44.