

ДИАБЕТЕН МАКУЛЕН ЕДЕМ

Диабетът (инсулинозависим и инсулинонезависим) е едно от най-разпространените в момента заболявания в развитите страни. Според проучвания от последните 5 години честотата му у нас достига между 8 и 9%, а социалната му значимост се определя както от разпространението му, така и от сериозните усложнения, които той предизвиква в различни системи на организма, включително и в очите. Там той става причина за диабетна ретинопатия, която може да причини сериозни проблеми, стигащи до слепота. Рисковите фактори за развитие на диабетна ретинопатия са лошият контрол на кръвната захар, високото кръвно налягане, неблагоприятни промени в кръвното ниво на холестерола (дислипидемия) и наличието на предизвикано от диабета бъбречно увреждане (нефропатия).



г-р Веселин
Даскалов

СОБАЛ „Пентаграм“,
гр. София

Като причина за предотвратима слепота у нас и в икономически развитите страни диабетната ретинопатия е на първо място във възрастовата група от 20 до 60 год., а сред по-възрастните пациенти заема второ място след катарактата. По данни на СЗО 4.8% от слепотата се дължи на ДР.

Честота в Европа
през 2011 г.
(милиони; екстраполирани
изчисления)

Правило "една трета":

- Приблизително 1/3 от хората с диабет имат диабетна ретинопатия.
- Около 1/3 от хората с диабетна ретинопатия имат ДМЕ.
- 1/3 от тези пациенти имат КЗМЕ.

В България има около 600-700 000 диабетици. Това означава, че около 80 000 имат клинично развит макулен едем (КЗМЕ), а около 30 000 имат и значителни зрителни смущения (Фиг. 1).

Диабетният макулен едем (ДМЕ)

представлява натрупване на течност в централната част на ретината (макула), която се дължи на нарушения в кръвно-ретинната бариера и екстензивен капиляр leakage. ДМЕ може да възникне изолирано без други белези на микроангиопатия в очното дъно (Фиг. 2 и Фиг. 3).

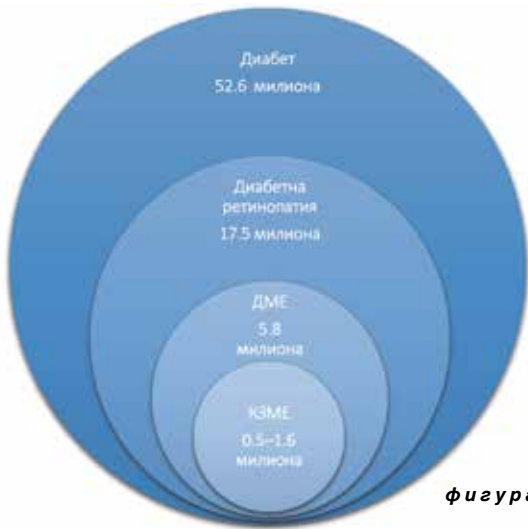
Патогенеза

Включва няколко взаимосвързани пътища, които се иницират от продължителна вътреклетъчна хипергликемия, която индуцира оксидативен стрес и индуциране на свободни радикали, активиране на протеинкиназа С (PKC) и образуване на крайни продукти на гликолизиранието (AGE). Резултат от тези процеси е апоптозата на перипитите и ендотелните клетки, задебеляването на базалната мембрана и компроментирането на кръвно-ретинната бариера (КРБ). Нарушението на КРБ, исхемията и възпалението са ключови процеси, участващи в патогенезата на ДМЕ. Инсуфициенцията на КРБ води до натрупване на течност (leakage) в тъканите и развитие на макулен едем. Възпалението стимулира

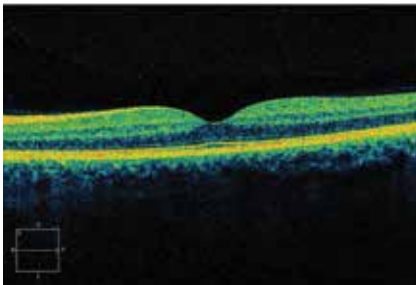
синтезата на вазопротрофични фактори VEGF-A; PIGF, PDGF и др., което води до ендотелна дисфункция, загуба на ендотелни клетки и перипити, задебеляване на базалната мембрана, което увеличава трансугата на течност в екстравазалното пространство. Някои разглеждат ДМЕ като хроничен възпалителен процес. Капилярната оклузия води до исхемия в тъканите, което е стимул за експресия на редица растежни фактори, които още повече увреждат КРБ. Това само по себе си води до възпалителен отговор на биохимично ниво. Невродегенеративните процеси засягат Мюлеровите клетки на ретината, също външния плексиформен слой и вътрешния нуклеарен слой (Фиг. 4 и Фиг. 5).

Клинично значим макулен едем (КЗМЕ)

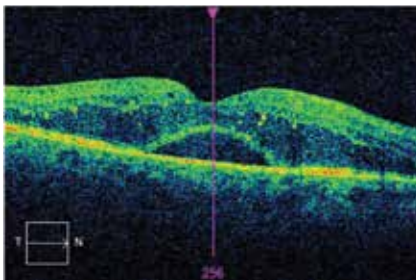
В ETDRS за пръв път се описва КЗМЕ, за да се определи морфологичната тежест, когато ДМЕ заплашва центъра на макулата (фовеята)⁽¹⁾, това води до значително намаляване на зрението.



фигура 1



фигура 2:
Нормална ретина (макула)



фигура 3:
Едемна макула



фигура 4:
Патогенеза ДМЕ



фигура 5:
Очно дъно с ДМЕ; твърди ексудати и хеморагии



КЗМЕ се диагностицира, ако са изпълнени някои от следните условия:

- Задебеляване на ретината до 500 μm от центъра на макулата.
- Твърди ексудати до 500 μm от центъра на макулата, ако са свързани със задебеляване на съседните участъци на ретината.
- Задебеляване на ретината в участък с размер >1 диск, всяка част от което е разположена в диаметър до 1 диск от центъра на макулата.

Клинична класификация на ДМЕ:

- Фокален макулен едем.
- Дифузен макулен едем.
- Кистозен макулен едем.
- Ишемична макулопатия.
- Тракционен макулен едем.
- Клинично значим макулен едем.

Клинична симптоматика включва:

- Флуктуации в зрението и честата смяна на очилата.
- Преждевременно развитие на катаракта.
- Плуваци точки и мътнини.
- Развитие на дефект в зрителното поле под формата на петно.
- Замъглено зрение със или без разкривяване на правите линии.

Диагностика

Рутинни методи:

- Изследване на зрителна острота – измерва способността на окото да фокусира и вижда детайли на близки и далечни разстояния. Очно заболяване е налице, когато нарушената зрителна острота не се подобрява с използването на

съответната оптична корекция.

- Тонометрия – определи вътрешното налягане и служи за регистриране на денонощните флуктуации.
- Биомикроскопия – индиректна офталмоскопия с 90D леща.
- Офталмоскопия – оглед на ретината с диатация (разширяване) на зениците. Установяват се хеморагии, сухи (жълти) ексудати и меки (памуковидни) ексудати, микроаневризми.

Високоспециализирани методи:

- Флуоресцеинова ангиография (ФА) – натриева сол на флуоресцеин се инжектира по венозен път, за да достигне ретиналните съдове. С фундус камера през син филтър се заснема ретиният кръвоток и се визуализират ретиналните структури и патология.
- Оптична кохерентна томография (ОСТ) – компютизиран метод, който дава детайлна информация за засягането на централната ретина (макула и зрителен нерв), като възпроизвежда оптични срезове и позволява оценката на патологичното засягане на слоевете на ретината в дълбочина. Изследването е на клетъчно ниво *in vivo*. Особено разпространени са в последните години ОСТ-А, чрез която методика неинвазивно без контраст се визуализира цялото съдово дърво на ретината. Служи и за мониториране на провежданото лечение.

Лечение

Антихипертензивните препарати – United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) показа, че кръвно наля-

гане $<150/180$ mmHg, намалява риска от микроваскуларни промени с 37%.

Тромбоцитни антиагреганти Aspirin в ниски дози <100 mg дневно намаляват риска от усложненията на ДР.

- Anti-VEGF препарати: Pegaptanib (Macugen®)
- Ranibizumab (Lucentis®)
- Bevacizumab (Avastin®)
- Aflibercept (Eylea®)
- Кортикостероиди: Triamcinolone acetonide
- Dexamethasone implant (Ozurdex®, Allergan)
- Flucinolone (Iluvien®)
- Фотокоегулация – Фокален лазер
- Хирургично лечение – Pars Plana Vitrectomy (PPV)

Лечението на ДР (диабетната ретинопатия) погледнато исторически започна с лазерна фотокоегулация със жълтозелен лазер 514 nm. От 1985 до 2011 г., по одобрение на ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), това беше златният стандарт. Разбира се, лазерите се променяха, като в последните години голямо разпространение доби жълтият микроимпулсен лазер 571 nm, особено в третирането на ДМЕ.

След 2011 г. в лечението на ДР и по-специално в лечението на ДМЕ навлязоха анти-VEGF медикаменти, които се поставят директно вътре във витреуса (очната кухина). Lucentis, Avastin, Aflibersept, Ozurdex и др.

Кое наложи използването на тези медикаменти? Известно е, че хипергликемията, увреждайки малките кръвоносни съдове, капиларите в тъканта, настъпва хипоксия, исхе-

мия, възпаление, което рязко повишава нивото на VEGF-A (вазопротрофиращ фактор). Тези фактори са основните стимули на неоваскуларизацията на ретината. Новите кръвоносни съдове са с фенестриран ендотел, което още повече нарушава кръворетинената бариера, оттам изтичането и натрупване на течност в тъканите, т.е. получава се оток. По-горе, както отбелязахме, той може да бъде дифузен или фокален, централен или периферен. Това води до дисфункция и загуба на фоторецепторите, а от там и до намаление на зрението.

VEGF-A е един от най-важните вазопротрофиращи агенти.

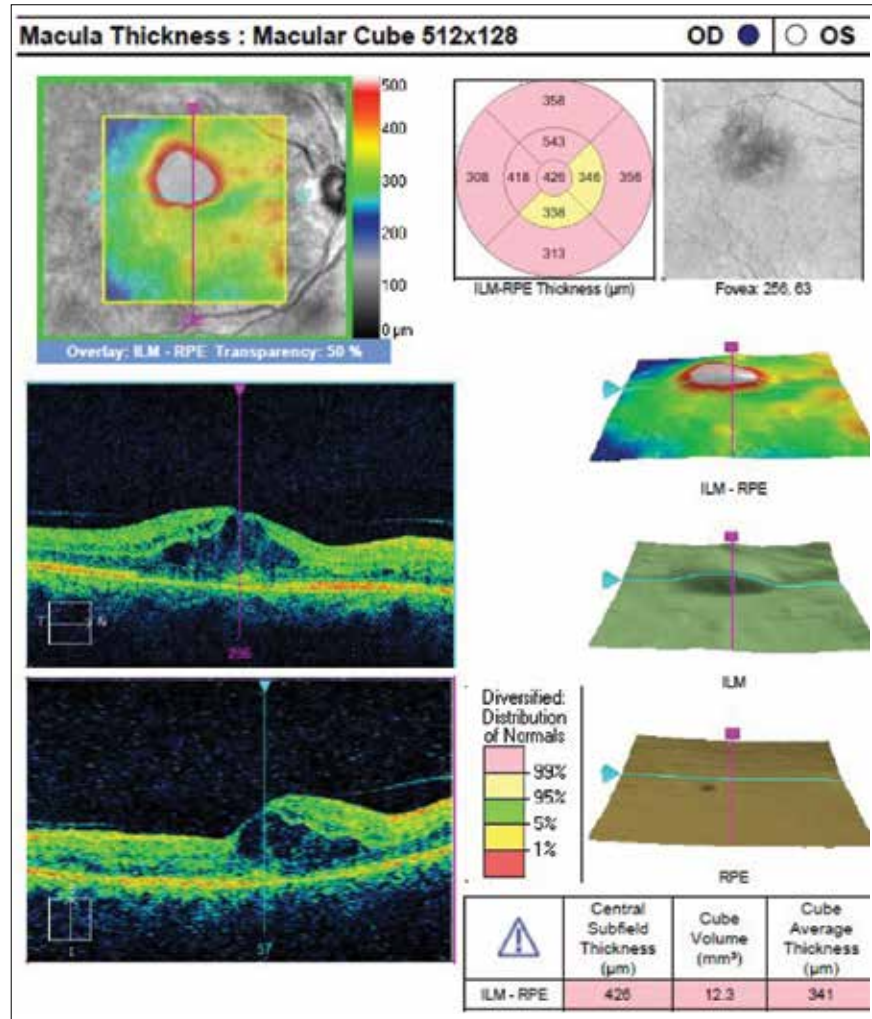
Пациентите с диабетна ретинопатия и ДМЕ имат високи нива на VEGF-A в ретината и стъкловидното тяло^[1-3].

- VEGF-A се открива в ретината преди развитието на неоваскуларизация^[2].
- Нивата на VEGF-A се увеличават при прогресиране от непролиферативна към пролиферативна диабетна ретинопатия (ПДР)^[4].

Повишението на VEGF-A има няколко последици:

- Намалява се експресията на протеина (оклудин), който запазва здравите връзки^[2].
- Предимно отговорен за ангиогенната патология, предизвикана от исхемия при ПДР^[3].
- Повишава се съдовата пропускливост, което може да доведе до ДМЕ^[2].

Друг фактор от тази група е плацентарният растежен фактор (PIGF). Той се свързва специфично и с висок афинитет с VEGF рецептор 1



фигура 6: Преди лечението

(VEGF-R1)

- Както VEGF-A, PIGF също се повишава в стъкловидното тяло и в ретината, в резултат на хипоксични състояния, и участва в ранната патогенеза на диабетната ретинопатия и ДМЕ^[1,2].

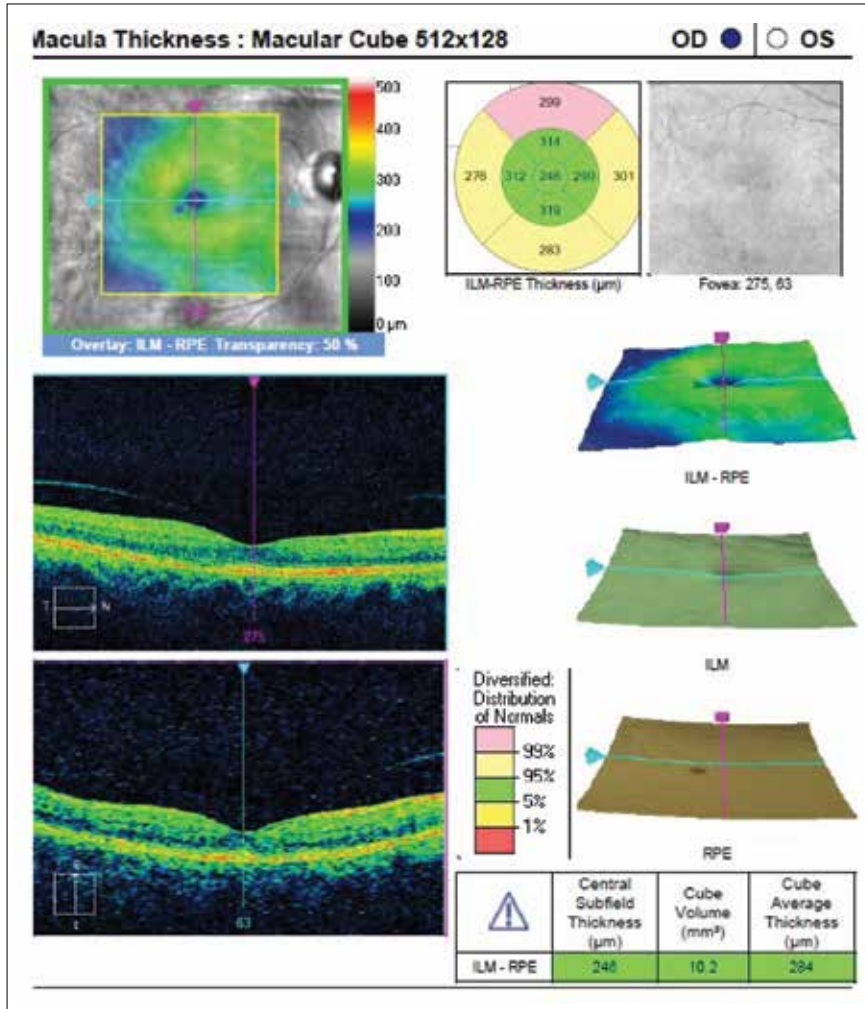
PIGF може да играе централна роля, като действа като ключ за неоваскуларизацията^[2].

- Действайки с VEGF-A, PIGF допринася за аномалиите на кръвоносните съдове и промените в ретината, възникващи при ранната диабетна ретинопатия^[3].

VEGF-A и PIGF са ключови елементи от каскадата на възпалителния отговор.

Всички познати до сега anti-VEGF медикаменти блокират на 90% VEGF-A. Това са Lucentis и Avastin. Само Афлиберсепт (Eylea) блокира и двата растежни фактора.

В момента тя е призната за златен стандарт в лечението на ДМЕ. Заедно с Eylea в лечението на ДМЕ, одобрение за употреба получи и медикаментът OZURDEX (Allergan). Това е кортикостероид 700 µg dexametason с gene ефект от 3 до 6 месеца.



Фигура 7: Слег нет анликации Afibersept

Европейското офталмологично дружество (EURORETINA) препоръчва анти-VEGF терапията като първо средство при лечението на ДМЕ.

НЗОК. Само съвместното колабориране между офталмолози и ендокринолози може да доведе до успех в лечението на диабетната ретинопатия. ■

Пример:

Жена на 73 години, с НИЗЗД от 12 години. Зрителна острота при първо посещение в клиниката в дясно око (VOD=0.3); CST=426 µm (Фиг. 6 и Фиг. 7).

След лечението зрителната острота се възстанови на 100% и отокът се разнесе. В момента медикаментът Eylea се реимбурсира 100% от

книгопис:

1. Борисова, А. М., А. Шликов, Й. Влахов, А. Дакотска, Е. Бяжева, Т. Тодоров. Разпространение на захарния диабет и преддиабет в България. сп. Ендокринология Број: 4/2012 <http://endo-bg.com/razprostranenie-na-zaharniya-diabet-i-predidiabet-v-balgariya-dnes/>
2. УВРЕЖДАНЯ НА ОЧИТЕ ПРИ ДИАБЕТ В: Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет. Българско дружество по ендокринология, София, 2016, 100 стр. Стр. 44-46. <http://endo-bg.com/wp-content/uploads/2016/04/DIABET-2016-new.pdf>
3. Riccardo Cheloni1,2, Stefano A Gandolfi2, Carlo Signorelli2,3, Anna Odone2, Global prevalence of diabetic retinopathy: protocol for a systematic review and