

Liječenje dijabetičke retinopatije u Hrvatskoj

Borna Šarić¹, Vlatka Brzović Šarić¹, Zdeslav Vukas²

¹Zavod za očne bolesti, Opća bolnica Sveti Duh, Zagreb

²Očna poliklinika „dr. Vukas“, Zagreb

SAŽETAK Dijabetička retinopatija jedna je od najozbiljnijih komplikacija šećerne bolesti. Dobrom suradnjom endokrinologa, obiteljskog liječnika i oftalmologa može se postići rana detekcija dijabetičke retinopatije, što je ujedno i glavni preduvjet početka pravovremene terapije. Glavni terapijski modalitet za neproliferativni oblik je laserska fotokoagulacija, kojom se može značajno usporiti napredovanje retinopatije i također ublažiti krajnji negativni učinak bolesti. Zbog neadekvatnog praćenja pacijenata ili nedostatne terapije, danas u Hrvatskoj još uvijek postoji visoki postotak proliferativnog oblika retinopatija, koji uglavnom ulazi u domenu kirurškog liječenja

KLJUČNE RIJEČI dijabetička retinopatija; dijagnostika; liječenje laserom; vidna oština; vitrektomija

Dijabetes mellitus, najčešća je endokrinološka, metabolička bolest, a s obzirom na široku paletu pratećih sistemskih komplikacija, predstavlja značajan medicinski i javnozdravstveni problem. Dijabetička retinopatija (DR) jedna je od sistemskih komplikacija, koja u funkcionalnom i psihosocijalnom smislu svakako značajno utječe na kvalitetu života oboljelih, naročito u visoko razvijenim fazama bolesti, kada se manifestira osjetnim padom vida.¹ Ozbiljnost problema dijabetičke retinopatije (DR) ilustrirana je činjenicom da ova komplikacija dijabetesa predstavlja vodeći uzrok sljepoće u populacije ispod 60 godina, a dijabetičari istovremeno imaju 25 puta veću vjerojatnost sljepoće od nedijabetičara istog spola i dobi.^{1,9}

EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Dijabetička se retinopatija (DR) javlja kod oba tipa dijabetesa mellitusa; inzulin ovisnog (tip I), te inzulin neovisnog (tip II). Nakon deset godina osnovne bolesti oko 50% pacijenata razvije sliku dijabetičke retinopatije. Populacija s bolesti tipa I, oboljeva u dobi između 10. i 20. godine i praktički svi ulaze u fazu bolesti u kojoj dolazi do manifestacija dijabetičke retinopatije (DR), a pacijenti s bolesti tipa II oboljevaju kasnije, između 50. i 70. godine, te će kliničke manifestacije retinopatije (DR) razviti 60-70% oboljelih. Preciznije, dinamika razvoja je sljedeća: kod tipa I svega 2-5% oboljelih ima znakove DR-a nakon dvije godine, 50% nakon 10 godina, 75% nakon 20 godina i 90% nakon 30 godina.² Kod tipa II statistika je vrlo slična nakon 10 i više godina, ali 5% pacijenata već ima prisutne elemente DR-a u trenutku postavljanja dijagnoze šećerne bolesti, te nakon dvije godine, oko 20% oboljelih ima znakove DR-a.³ Osim duljine trajanja osnovne bolesti još neki čimbenici utječu na dinamiku razvoja DR-a. Prije svega to je metabolička kontrola, čija

kvaliteta ne može spriječiti ali može značajno odgoditi početak dijabetičke retinopatije. Nadalje, utjecaj na pojavu DR-a, imaju i arterijska hipertenzija, renalna bolest, hiperlipidemija, debljina, pušenje, anemija...

KLINIČKI OBLICI DIJABETIČKE RETINOPATIJE I NJIHOVA DETEKCIJA

Dijabetička retinopatija javlja se u dva oblika. Prvo nastupa neproliferativni oblik (NPDR), koji ima bolju prognozu, te je 3% pacijenata slijepih nakon pet godina od nastupa retinopatije³ (slika 1). Daljnjim napredovanjem očnih komplikacija, nastupa proliferativni oblik (PDR), kod kojeg sljepoća nastupa i kod 50% oboljelih unutar pet godina⁹ (slika 2).

Otkrivanje retinopatije, brzina njene progresije, te ishod liječenja ovise o sprezi, liječnika interniste-endokrinologa, obiteljskog liječnika i oftalmologa, te napose o suradnji i motiviranosti pacijenta. Smatramo kako bi pacijenti s dijabetesom tipa I trebali prvi pregled učiniti unutar pet godina od postavljanja dijagnoze (dijabetes mellitus), a potom svakako jednom godišnje. Kod pacijenata s tipom II trebalo bi prvi pregled učiniti prilikom inicijalnog postavljanja dijagnoze, a potom također jednom godišnje. Treba nadodati da su kod dijabetesa tipa II nerijetko očni simptomi ujedno i prvi znak bolesti, te povod kliničkoj obradi, kojom se i postavlja dijagnoza dijabetesa mellitusa.² Nakon pojave prvih kliničkih znakova DR-a, dinamika daljnjeg praćenja mijenja se i određuje prema potrebi daljnjih dijagnostičkih postupaka i terapije, posve neovisno o tipu dijabetesa mellitusa (tip I, ili tip II).³

PATOGENEZE DIJABETIČKE RETINOPATIJE

Patogeneza DR-a mogla bi se sažeti na pojam hipoksije (smanjena difuzija kisika u tkiva). Hipoksija se javlja kao



SLIKA 1. NPDR. Promjene mrežnice kod dijabetičke retinopatije. Vidljiva su mrljasta i točkasta krvarenja te mikroaneurizme mrežnice (označene strelicama) uz okruglaste bijele zone (zone retinalne hipoksije)



SLIKA 2. PDR. Točkasta i mrljasta krvarenja u očnoj pozadini uz arkade s neovaskularnom promjenom uz gornju temporalnu arkadu



SLIKA 3. Angiografski prikaz mrežnice na kojem su vidljive ishemičke zone i veliko preretinalno krvarenje

posljedica inicijalnih promjena na krvnim žilama, a potom ta hipoksija, u začaranom krugu, inducira nastanak daljnjih atribucija retinopatije s posljedičnim daljnjim opadanjem perfudiranosti tkiva kisikom i produbljivanjem hipoksije⁴ (slika 3).

Točan mehanizam inicijalnih promjena na krvnim žilama, kao i mehanizam začaranog kruga hipoksije, nije do danas posve objašnjen. Poznato je da s porastom glikemije dolazi do porasta sorbitola, što povisuje osmotski tlak te dovodi do celularnog edema. Edem narušava perfuziju te dovodi do hipoksije, uslijed koje stradavaju periciti i endotelne stanice. Zbog ovako oslabjele stijenke kapilara, nastaju mikroaneurizme i dodatna povećana permeabilnost s ekstravazacijom krvi, tekućine i lipidnog materijala. Najnovija istraživanja pokazuju kako su u kapilarnim stijenkama dijabetičara nađene povećane količine leukocita, te kako njihovo vezanje za endotelne stanice oslabljuje čvrste međuveze i dodatno promovira propusnost kapilarne stijenke. Također je na mjestima kapilarnih okluzija nađena povećana koncentracija leukocita. Nadalje, postoje dokazi o postojanju antipercitnih i antiendotelijalnih protutijela u krvi bolesnika sa šećernom bolesti, što ukazuje na moguću, još ne posve dokazanu, ulogu autoimune reakcije u ranim promjenama dijabetičke retinopatije. Na histološkoj razini nadalje bilježi se zadebljanje bazalne membrane kapilara.³ Ova promjena asocirana s promjenom oblika eritrocita i povećanom agregacijom trombocita zajedno dodatno doprinosi okluziji prekapilarnih arteriola i produbljuje pokrenuti lanac hipoksije.

Osim inicijalnog začaranog kruga hipoksije, stvaraju se i vazogeni faktori proliferacije, koji stimuliraju formiranje mikroaneurizmi, *shuntova* i napose neovaskularnih elemenata, što dijabetičku retinopatiju polako ali sigurno prevodi iz neproliferativnog u proliferativni oblik.⁴

DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA DIJABETIČKE RETINOPATIJE

Pokrenuti mehanizam razvoja DR-a potrebno je prepoznati u ranim fazama jer samo tada liječenje ima svoj puni smisao i konačni efekt, iako također liječenje u bilo

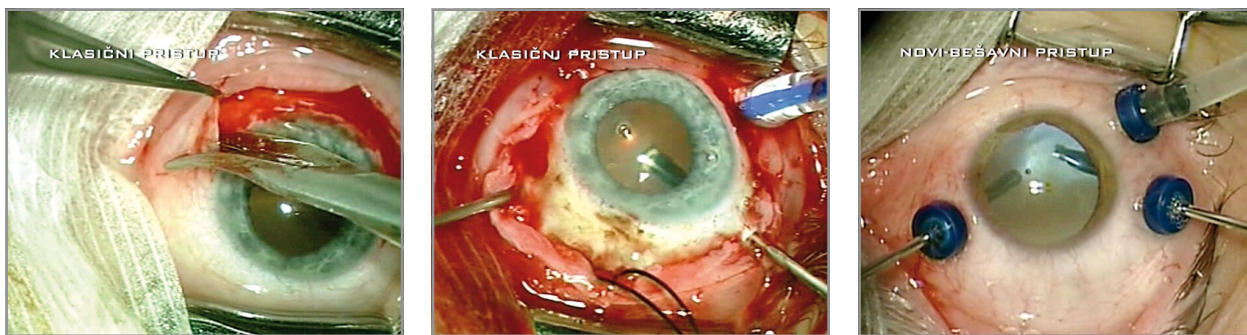
kojoj fazi razvoja DR-a svakako ima smisla, jer umanjuje konačne devastirajuće efekte, odnosno usporava njihov nastanak.

Rana dijagnostika ovisna je, kako je već spomenuto, o dobroj suradnji endokrinologa, obiteljskog liječnika, oftalmologa i pacijenta. Prvi prepoznatljivi znaci mogu se klinički detektirati već i samim pregledom iskusnog oftalmologa, napose subspesijaliste retinologa, uglavnom metodama direktne te indirektne biomikroskopije, a dokazati se pouzdano mogu pretragom fluoresceinske angiografije (FAG).⁵ Najčešće ove rane promjene posve su neuočljive za pacijenta, te je nužno kroz periodičke preglede detektirati njihov nastup, kako bi se moglo pravovremeno započeti s terapijom.

Treba naglasiti da ne postoji idealna terapija kojom bi se zaustavila DR, a naročito ne postoje terapijski modaliteti kojima bi se mogao povratiti dio već izgubljenog vida. Ovo je važno objasniti pacijentima, koji nerijetko s puno nade i zabluda kreću u proces oftalmološkog liječenja, vjerujući kako je DR izlječiv, a već nastale posljedice reverzibilne. Maksimum terapijskog učinka očituje se kroz usporavanje progresije DR-a, u nekim fazama moguće je postići i njegovo stacionarno ponašanje.⁶⁻⁸ Drugi važan terapijski moment definiran je konačnim efektom, koji se manifestira očuvanjem oslabljenog, ali još uvijek funkcionalnog vida (vidne oštine), što je izuzetno povoljno uspoređujući efekte neliječenog DR-a, koji najčešće dovode do sljepoće (vid na boljem oku <0,1).^{5,10} Također, uspješnim konačnim efektom smatra se i sprečavanje prelaska neproliferativnog (NPDR) u proliferativni (PDR) oblik retinopatije, koji u pravilu garantira i daleko bolji vidni ishod.⁸

LASERSKA FOTOKOAGULACIJA

Glavni terapijski postupak je laserska fotokoagulacija (FKG).¹⁰ Postoje različite tehnike koje se primjenjuju u ovisnosti od angiografskog nalaza, odnosno stupnja razvijenosti i proširenosti DR-a. Osnovne tehnike podrazumijevaju fokalni (direktni) FKG, na mjestima mikroaneurizmi, retinalnog edema, neovaskularizacija i panretinalni (PRF)-indirektnu tehniku, koja se u širokom opsegu aplicira na hipoksičnu retinu, kako bi



SLIKA 4. Usporedba klasičnog/standardnog kirurškog ulaska/pristupa u oko i novog bešavnog pristupa putem troakara kod operativnog zahvata „pars plana vitrektomije“, kojom se rješava proliferativna dijabetička retinopatija

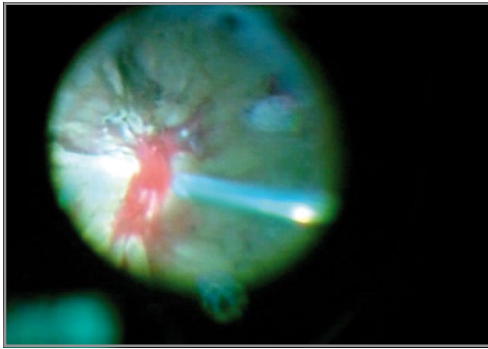
se ista prevela u mirne i anoksične zone, koje više ne predstavljaju okidač u pokretanju lanca hipoksije.⁸ Često nakon aplikacije laserskog FKG-a može doći do neznatnog pada/pogoršanja vida kod pacijenta, naročito ako se planira intervencija u blizini makularnog područja (centar vida/žuta pjega), te svakako na to treba upozoriti pacijenta. Ovakvo, moguće postterapijsko pogoršanje vida, smatramo svjesnom žrtvom na putu postizanja stabilnosti funkcionalne vidne oštine. Danas je najčešće upotrebljavani izvor laserskog zračenja, ili laserski aparat, diodni laser. Također je još uvijek u širokoj primjeni, povijesno nešto stariji, zeleni argonski laser, s praktički jednakim učinkom na liječenje DR-a. Nešto manje se koriste kriptonski, Dye i Nd/Yag laseri.^{8,10}

Budući da je liječenje laserom u ranoj pojavnosti fazi DR-a najznačajniji terapijski modalitet, očito je kako pravovremenost terapijskog djelovanja predstavlja odlučujući čimbenik u konačnom funkcionalnom rezultatu za pacijenta.¹⁰ Ovdje se susrećemo s čitavim nizom medicinskih i nemedicinskih uglavnom organizacijskih problema u provođenju adekvatnog i pravovremenog tretmana pacijenata s DR-om. Prije svega u Hrvatskoj ne funkcionira idealno suradnja između endokrinologa, obiteljskih liječnika i oftalmologa. Nadalje, slijedi niz nemedicinskih-organizacijskih problema, što je gotovo još izraženiji i veći problem. Subspecijaliziranih-retinoloških ambulanti, kao i subspecijalista retinologa, koji mogu obaviti ovakvo liječenje je definitivno premalo i nisu adekvatno opremljeni. Trenutno u Hrvatskoj aktivno radi deset retinoloških ambulanti u bolničkim ustanovama, te još pet u privatnim praksama, što je vrijedna nadopuna neadekvatnoj bolničkoj ponudi. Ove retinološke ambulante godišnje mogu pregledima i terapijskim postupcima obuhvatiti oko 70.000 pacijenata, što je premalo i za jedan milijunski grad kao što je Zagreb. Treba naglasiti da u retinološke ambulante dolaze i ostali pacijenti s retinalnim bolestima, a ne samo dijabetičari, što još umanjuje kvalitetu oftalmološke skrbi za pacijente sa šećernom bolešću i čitavu statistiku za pacijente s dijabetesom mellitusom čine još lošijom. Broj dijabetičara u populaciji iznosi 3-5%, što znači da bi hrvatska oftalmologija trebala na adekvatan način zadovoljiti potrebe 200.000 do 250.000 dijabetičara, što je daleko više od spomenutih 70.000 pacijenata koji, aproksimativno, godišnje prolaze kroz tretman retinoloških ambulanti. Konačno, na kvali-

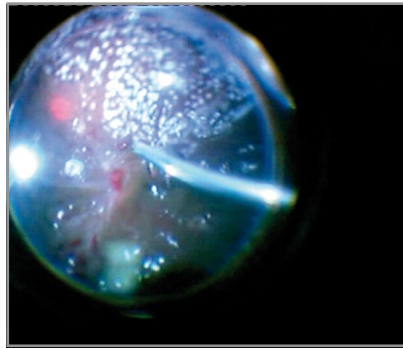
tetu oftalmološkog zbrinjavanja utječu i pacijenti, koji su često nemotivirani ili nedovoljno medicinski educirani o jednoj tako važnoj komplikaciji njihove osnovne bolesti, kao što je dijabetička retinopatija.²

KIRURŠKO LIJEČENJE – PARS PLANA VITREKTOMIJA

Zahvaljujući ovakvom stanju objektivnih i subjektivnih čimbenika, danas u Hrvatskoj u svakodnevnoj, retinološkoj praksi susrećemo nedopustivo visoki broj pacijenata s proliferativnim stadijem dijabetičke retinopatije. Smatra se da je prvi znak prelaska neproliferativnog u proliferativni oblik DR-a, pojava vitrealnih krvarenja. Krvarenja nastaju iz novostvorenih, proliferirajućih krvnih žila, čija je stijenka fragilna i propusna, te je ekstrasvazacija logičan slijed. Prvi pojavni oblici neovaskularnih zbivanja su formacije IRMA (*intraretinal microvascular abnormalities*), a slijede NVD (*neovascularisation on disc*), te NVE (*neovascularisation elsewhere*).¹⁰ Daljnji tijek napredovanja ovih promjena podrazumijeva bujanje veziva, koje podupire i osnažuje neovaskularnu komponentu. Jednom pokrenut lanac događaja PDR-a teško je zaustaviti laserskim FKG-om, naročito kada fibrovaskularne proliferacije postignu kritični moment, te vezujući se na retinalnu površinu i ulazeći u vitrealni prostor, pokazuju izraženi traksijski efekt. Ove traksije s vremenom zatežu retinu, te je odvajaju od njene podloge, kada govorimo o traksijskoj ablaciji retine. Ovu pojavu nazivamo PVR (proliferativna vitreoretinopatija), koja u terminalnim stadijima dovodi do potpunog odignuća i kontraktura retine s tendencijom njena skupljanja prema središnjim partijama vitrealnog prostora. PDR, osim u najranijim stadijima, kada se još može pokušati s laserskim FKG-om, u pravilu je predmet kirurškog liječenja, te ima daleko lošiju prognozu. Kirurški postupak pars plana vitrektomija (PPV) podrazumijeva pristup u oko putem malih otvora na skleri širine 0,9 mm ili u novije vrijeme 0,6 mm, a otvaraju se na pars plana sklere, 4 mm od limbusa rožnice (slika 4). Najraširenija tehnika koristi se s tri ovakva otvora, kroz koje se u oko uvode različiti mikroinstrumenti, svjetla, kauteri, te najznačajniji među njima, a riječ je o vitrektomu – VISC (*vitreous infusion-suction cutter*), kojim se uklanja proliferativno promijenjena staklovina



SLIKA 5. PPV kod oka s gustim vitrealnim krvarenjem te jakim traksijskim, fibrovaskularnim membranama šireg peripapilarnog područja



SLIKA 6. Endolaserska fotokoagulacija retine pri kraju pars plana vitrektomije

(slika 5 i 6). Također se ovom tehnikom uklanjaju ugrušci krvi, te vitreoretinalne fibrovaskularne membrane.^{7,8,10} Konačni je cilj ove kirurške tehnike repozicija odignute retine a dokazano je kako u dijabetičkom oku, uklanjanjem staklovine dolazi do značajnog poboljšanja prometa kisika, a time i oksigenacije tkiva.^{4,6,8} Mogućnosti kirurškog liječenja vezane su za vrhunski opremljene centre s adekvatnim educiranim vitreoretinalnim kirurzima. Na tom planu, situacija u Hrvatskoj još je lošija nego prije opisana za modalitet laserske terapije, te se trenutno ovakve operacije mogu učiniti u samo pet hrvatskih bolnica i još u četiri privatne oftalmološke poliklinike.

ZAKLJUČAK

Zaključno treba rezimirati kako danas u Hrvatskoj zahvaljujući objašnjenim razlozima, još uvijek ne postoji

adekvatno organizirana i materijalno pokrivena retinološka služba, te se za prvi pregled kod retinologa čeka 2-3 mjeseca, za liječenje laserom do 8 mjeseci, a za kirurško liječenje oko 4 mjeseca, što ilustrativno opisuje kvalitetu medicinske skrbi praćenja i pružanja terapijskih postupaka pacijentima koji pate od dijabetičke retinopatije, jedne od najozbiljnijih komplikacija šećerne bolesti. Ipak postoji tendencija poboljšanja, jer se u posljednjih 10-ak godina broj subspecijalističkih retinoloških ambulanti u Hrvatskoj udvostručio, a broj kirurških centara utrostručio. Nastavi li se ovaj pozitivan trend, hrvatski će pacijenti kroz neko vrijeme ipak moći dobiti adekvatnu uslugu praćenja te pravovremenog i najsuvremenijeg liječenja.

Video zapis u realnom vremenu pars plana vitrektomija koje se izvode u Očnoj poliklinici dr. Vukas u Zagrebu donosimo na priloženom DVD mediju.

Treatment of diabetic retinopathy in Croatia

SUMMARY Diabetic retinopathy is one of the most serious complications of diabetes mellitus. Early detection and timely treatment may be achieved by close cooperation between an endocrinologist, family doctor and ophthalmologist. The main treatment modality for nonproliferative form of diabetic retinopathy is laser photocoagulation. It can significantly slow down the course of the disease and reduce the negative consequences of this complication. In Croatia, the percentage of patients with proliferative form of diabetic retinopathy requiring surgical treatment is still high due to inadequate follow-up or insufficient therapy.

KEY WORDS diabetic retinopathy; diagnosis; laser therapy; visual acuity; vitrectomy

LITERATURA

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2000;23 Suppl 1:S4-19.
2. Davis MD. Diabetic retinopathy: a clinical overview. Diabetes Care 1992;15:1844-74.
3. Kohner EM, Chibber R. Diabetic retinopathy. In: Tooke EJ, ed. Diabetic Angiopathy. New York: University Press, 1999:233-47.
4. Schröder S, Palinski W, Schmid-Schönbein GW. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion and neovascularization in diabetic retinopathy. Am J Pathol 1991;139(1):81-100.
5. Ferris FL. How effective are treatments for diabetic retinopathy? JAMA 1993;269:1290-1.
6. Neely KA, Quillen DA, Schachat AP, Gardner TW, Blankenship GW. Diabetic retinopathy. Med Clin North Am 1998;82:847-76.
7. Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al. Diabetic retinopathy. Diabetes Care 1998;21:143-56.
8. Ferris FL, Davis MD, Aiello LM. Treatment of diabetic retinopathy. N Engl J Med 1999;341:667-78.
9. Moss SE, Klein R, Klein BE. 10-year incidence of visual loss in a diabetic population. Ophthalmology 1994;101:1061-70.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Ophthalmology 1991;98(5 Suppl):766-85.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Dr. sc. Borna Šarić, dr. med
Zavod za očne bolesti, OB Sveti Duh
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb
E-mail: bornasari@gmail.com
Telefon: +385 1 3712 129

Zdeslav Vukas, dr. med.
Očna poliklinika dr. Vukas
Ilica 129, 10000 Zagreb
E-mail: drvukas@inet.hr
Telefon: +385 1 3775 968