

ZNAČAJKE DIJABETIČNOG MAKULARNOG EDEMA MJERENOG OPTIČKOM KOHERENTNOM TOMOGRAFIJOM

ANITA MATAS i MILAN IVANIŠEVIĆ

Klinički bolnički centar Split, Klinika za očne bolesti, Split, Hrvatska

Cilj rada je mjerenje zadebljanja makule kod dijabetičnih bolesnika tip 2 s neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom i klinički signifikantnim makularnim edemom temeljem optičke koherentne tomografije (OCT) i morfološki prikaz karakteristika dijabetičnog makularnog edema. Prospektivna studija provedena je u Klinici za očne bolesti KBC-A Split. Uključeno je 40 bolesnika u dobi od 40 do 83 godine, svi s tipom 2 šećerne bolesti. Svim pacijentima je OCT pretragom slikano makularno područje, izmjereno središnje zadebljanje makule, volumen i prosječno zadebljanje makularnog područja. Prosječno izmjereno središnje zadebljanje makule iznosilo je 509,1 μm , prosječan volumen makularnog područja 13,1 mm^3 , a prosječno zadebljanje makularnog područja 365,1 μm . Dijabetični makularni edem podijeljen je na difuzni, fokalni, cistoidni te povezan sa seroznom makularnom ablacijom i makularnom trakcijom. Najčešći je difuzni dijabetični makularni edem, prisutan u 22 pacijenta (55 %), zatim slijedi fokalni u 8 (20 %), cistoidni u 4 (10 %), trakcijski u 4 (10 %) i najrjeđi morfološki oblik - serozna makularna ablacija kod 2 pacijenta (5 %). OCT je zlatni standard za dijagnostiku dijabetičnog makularnog edema. To je važna dijagnostička metoda visoke rezolucije za pregled anatomskih struktura makularnog područja i vitreoretinalne površine.

Ključne riječi: optička koherentna tomografija, dijabetični makularni edem, dijabetična retinopatija

Adresa za dopisivanje: Anita Matas, dr. med.
Spinčićeva 1
21 000 Split, Hrvatska
E-pošta: anita.matas@gmail.com

UVOD

Dijabetični makularni edem (DME) je najčešći uzrok sljepoće bolesnika s dijabetičnom retinopatijom. Smatra se da DME pogađa 7 % dijabetičnih bolesnika (1). Prevalencija dijabetičnog makularnog edema se povećava s trajanjem šećerne bolesti tako da kod trajanja šećerne bolesti više od 20 godina DME se pojavljuje u 29 % kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 odnosno 28 % kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 (2,3). Udio pacijenata s dijabetičnim makularnim edemom povećava se i s napredovanjem dijabetične retinopatije: kod blage neproliferativne dijabetične retinopatije nalazimo ga u 3 % pacijenata, 38 % pacijenata kod umjerene do teške neproliferativne dijabetične retinopatije, a kod proliferativne dijabetične retinopatije povećava se na 71 %. Pacijenti kojima je dijagnosticiran dijabetes u starijoj dobi češće razvijaju dijabetični makularni edem: 50 % kod starijih dijabetičara u odnosu na 20 % kod mlađih dijabetičara (4,5).

Simptomatski dijabetični makularni edem očituje se

padom vidne oštine, metamorfopsijom i poremećajem kolornog vida.

Dijabetični makularni edem je zadebljanje makule zbog nakupljanja tekućine i lipoproteina uzrokovano propuštanjem krvnih žila s posljedičnim padom vida.

Dijagnoza se uspostavlja klinički pregledom fundusa direktno oftalmoskopom ili uz pomoć indirektnog leće i biomikroskopa, fluoresceinskom angiografijom (FA) i optičkom koherentnom tomografijom (OCT). Patološke promjene na OCT-u dobro koreliraju s promjenama na fluoresceinskoj angiografiji (6,7).

Patofiziološki, zbog hiperglikemije nastaje hipoksija zbog čega se razvija oštećenje kapilara i nastajanje mikroaneurizama. Zbog povećane vaskularne propusnosti nastaju edem i krvarenja nakon čijeg povlačenja zaostaju tvrdi lipidni eksudati. Faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF) pritom igra ključnu ulogu u stvaranju abnormalnih krvnih žila koje su tanjih stijenki pa time sklone povećanoj propusnosti i krvarenju (8).

OCT se temelji na optičkoj reflektivnosti i tako proizvodi presjek i trodimenzionalnu sliku središnje mrežnice prikazujući njenu debljinu i strukturu (9). OCT omogućuje detekciju, kvantificiranje i klasifikaciju dijabetičnog makularnog edema.

Dijabetični makularni edem se može podijeliti u fokalni, difuzni i cistoidni (10). Fokalni ili difuzni edem prvo se pojavljuje kao smanjenje reflektivnosti tkiva i povećanje debljine mrežnice, a tek kasnije mrežnica ima „spužvast“ izgled (11).

Glavne OCT značajke dijabetičnog makularnog edema su povećanje debljine makule, smanjenje intraretinalne reflektivnosti, nepravilnost slojevite strukture i zaravnjanje foveolarne depresije. Ako se nastavi edem, mogu se pojaviti cistoidne šupljine. Mogu biti prisutni i tvrdi eksudati koji se prikazuju kao hiperreflektivne nodularne lezije najčešće u vanjskom pleksiformnom sloju mrežnice. U obzir se uzimaju parametri poput debljine mrežnice, volumen i morfološke karakteristike edema te prisutnost vitrealne trakcije (12).

Cilj rada je mjerenje zadebljanja makule kod dijabetičnih bolesnika tipa 2 s neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom i klinički značajnim makularnim edemom temeljem optičke koherentne tomografije (OCT) i morfološki prikaz karakteristika dijabetičnog makularnog edema.

ISPITANICI I METODE

Prospektivna studija provedena je u Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split. Uključeno je 40 bolesnika u dobi od 40 do 83 godine (prosječno 62,5 g.), svi s tipom 2 šećerne bolesti, neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom i klinički značajnim makularnim edemom. U kontrolnu skupinu uključen je 21 zdravi ispitanik u dobi od 23 do 77 godina (prosječno 58,9 g.). Svim pacijentima je OCT-om izmjereno središnje zadebljanje makule (CST), volumen makularnog područja (CV) i prosječno zadebljanje makularnog područja (CAT). Kriteriji uključivanja pacijenata u studiju bili su: prisutnost klinički značajnog makularnog edema i potvrda OCT pretragom (Cirrus HD-OCT 5000, Zeiss). OCT skenovi loše kvalitete signala bili su isključeni iz studije, bilo zbog zamucenja optičkih medija, pretjeranog treptanja ili pokreta očiju. Ostali kriteriji isključenja su edem makule druge etiologije. Svi OCT skenovi učinjeni su kroz proširenu zenicu od iskusnog oftalmologa.

REZULTATI

Kod dijabetičnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom i klinički značajnim makularnim edemom prosječno izmjereno središnje zadebljanje makule iznosi 509,1 μm , prosječan volumen makularnog područja 13,1 mm^3 i prosječno zadebljanje makularnog područja 365,1 μm (tablica 1).

Tablica 1.

OCT vrijednosti kod pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti

	Dob (god.)	CST (μm)	CV (mm^3)	CAT (μm)
Prosječno	65,2	509,1	13,1	365,1
Maks.	83	1495	32,6	906
Min.	40	240	9,2	255

Kod zdravih ispitanika središnje zadebljanje makule prosječno je 254,8 μm , volumen makularnog područja 10,2 mm^3 i prosječno zadebljanje makularnog područja 282 μm (tablica 2).

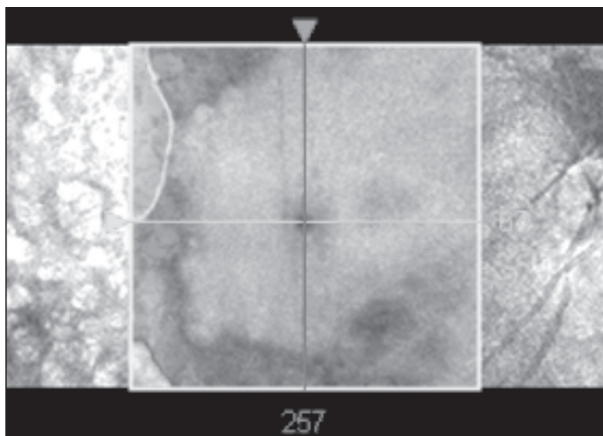
Tablica 2.

OCT vrijednosti zdravih ispitanika

	Dob (god.)	CST (μm)	CV (mm^3)	CAT (μm)
Prosječno	58,9	254,8	10,2	282
Maks.	77	290	10,4	289
Min.	23	238	9,7	269

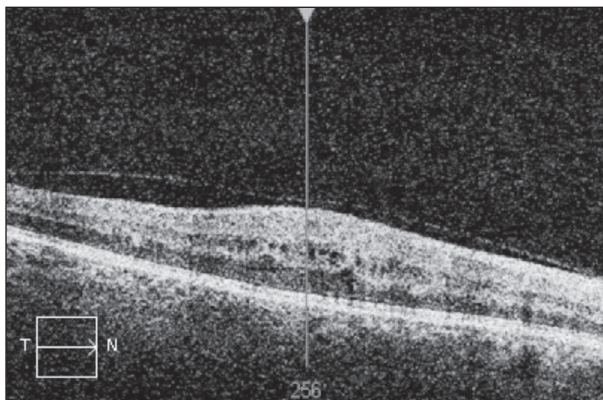
Maksimalno izmjereno središnje zadebljanje makule kod pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti, neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom i klinički značajnim makularnim edemom iznosi 1495 μm , volumen makularnog područja 32,6 mm^3 , a maksimalno prosječno zadebljanje makularnog područja 906 μm . Središnje zadebljanje makule iznad 1000 μm izmjereno je kod jednog pacijenta.

Kod OCT skenova promatrala se i morfologija dijabetičnog makularnog edema. Kod fokalnog edema OCT skenovi detektiraju područja hiporeflektivne retine. Radi se o ograničenom području propuštanja iz mikroaneurizama često udruženo s tvrdim lipidnim eksudatima. Korištenjem OCT-a za razlikovanje edema kao fokalni ili difuzni potječe iz dva različita stajališta - retinalne mape i presjeka mrežnice. Kod fokalnog edema u retinalnoj mapi vide se izolirani otoci crvene boje okruženi većim područjima plavo-zelene boje, ali to je teško kvantificirati (13) (sl. 1).



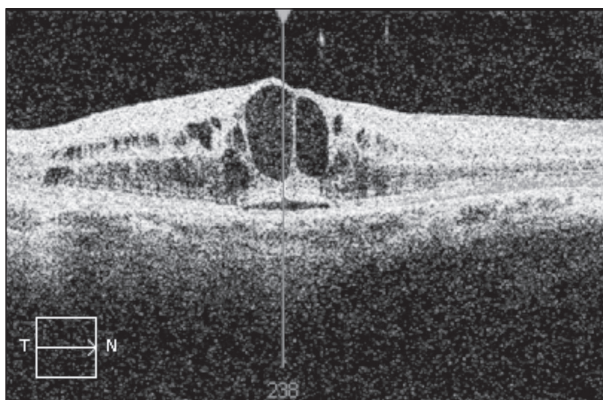
Sl. 1. Retinalna mapa kod fokalnog dijabetičnog makularnog edema

Kod difuznog ili “spužvastog” edema prisutno je rasprostranjeno područje propuštanja iz dilatiranih kapilara (sl. 2).



Sl. 2. Difuzni dijabetični makularni edem

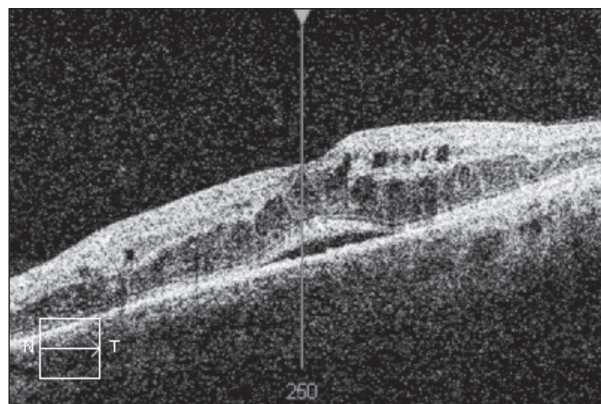
Retina postaje zadebljana i manje reflektivna s brojnim malim nepravilnim šupljinama nalik spužvi. Ako edem traje duže, dolazi do nekroze Müllerovih stanica i susjednih neurona i formiranja cistoidnih prostora (14). Kod cistoidnog edema makule intraretinalno su prisutna okrugla ili ovalna cistoidna područja niske



Sl. 3. Cistoidni dijabetični makularni edem

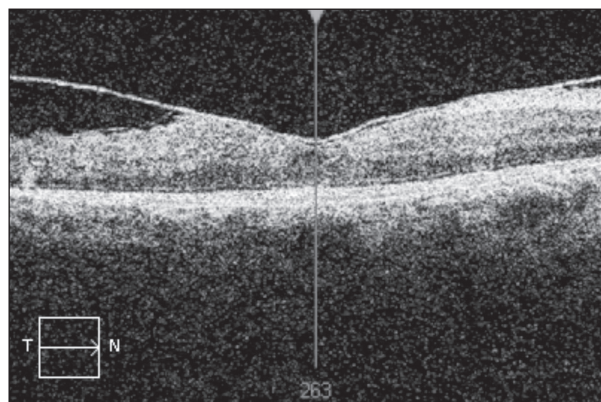
refleksije, koja su obično odvojena visoko reflektirajućim pregradama (15). Cistoidne šupljine često počinju u vanjskom mrežastom sloju. Kako cistoidna makulopatija progredira, zidovi pseudocista nestaju, formiraju se veći konfluirajući prostori koji mogu zahvaćati čitavu debljinu mrežnice (sl. 3).

Dijabetični makularni edem može biti uzrokovan i nakupljanjem serozne tekućine između neurosenzorne retine i retinalnog pigmentnog epitela (RPE) (16). Serozna ablacija makule često se ne može vidjeti kliničkim pregledom fundusa ni fluoresceinskom angiografijom, ali se jasno prikazuje na OCT-u (sl. 4).



Sl. 4. Serozna makularna ablacija s popratnim makularnim edemom

Makularna trakcija može imati bitnu ulogu u razvoju dijabetičnog makularnog edema bilo da je inducirana parcijalnim odignućem stražnje hijaloidne membrane ili epiretinalnom membranom (16) (sl. 5).



Sl. 5. Makularna trakcija

Najčešći je difuzni dijabetični makularni edem, prisutan u 22 pacijenta (55 %), zatim slijedi fokalni u 8 pacijenata (20 %), cistoidni u 4 pacijenta (10 %), trakcijski u 4 (10 %) i najrjeđi morfološki oblik serozna makularna ablacija u 2 pacijenta (5 %) i to u kombinaciji s trakcijskim i difuznim makularnim edemom.

RASPRAVA

OCT je brza, neinvazivna metoda, omogućuje prikaz mrežnice visoke rezolucije. Pretraga se može ponavljati i omogućuje praćenje tijeka bolesti. Kod dijabetičnog makularnog edema OCT pretraga daje objektivni prikaz, procjenu debljine makule te ukazuje na prisutnost vitreomakularne trakcije. Središnje zadebljanje makule je dva puta veće kod dijabetičnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, neproliferativnom dijabetičnom retinopatijom i klinički signifikantnim makularnim edemom u odnosu na zdrave ispitanike. Goebel i sur. su proveli istraživanje kod 136 dijabetičnih bolesnika i također su dokazali da je središnje zadebljanje makule dva puta veće kod dijabetičnih bolesnika u odnosu na zdrave (17).

OCT omogućuje i morfološku analizu dijabetičnog makularnog edema. Prema morfoloiji dijabetični makularni edem smo podijelili na difuzni, fokalni, cistoidni, trakcijski i seroznu makularnu ablaciju udruženu s edemom makule (18). Najčešći morfološki oblik dijabetičnog makularnog edema je difuzni makularni edem. Kim i sur. su također proučavali morfološke značajke dijabetičnog makularnog edema te dokazali da je u najvećem postotku prisutan difuzni dijabetični makularni edem (13).

Veliki udio pacijenata ima jedinstven morfološki oblik dijabetičnog makularnog edema na OCT slici, ali moguće su kombinacije dvaju morfoloških oblika dijabetičnog makularnog edema u istog pacijenta. Tako su kod dva pacijenta otkrivene kombinacije difuznog odnosno cistoidnog makularnog edema sa seroznom makularnom ablacijom.

OCT daje objektivni prikaz, definira debljinu makule, prikazuje volumen makularnog edema, ukazuje na prisutnost vitreomakularne trakcije. Neinvazivna je pretraga i može se ponavljati. S druge strane, fluoresceinska angiografija daje kvalitativni prikaz, prikazuje mjesta propuštanja i mikroaneurizme, daje procjenu ishemičnih područja. Za razliku od OCT-a, prikazuje šire područje mrežnice. Nedostatak fluorescencijske angiografije je invazivnost pretrage i moguća alergijska reakcija na kontrastno sredstvo.

ZAKLJUČAK

OCT je zlatni standard za dijagnostiku dijabetičnog makularnog edema. Važna je dijagnostička metoda visoke rezolucije koja daje točan pregled anatomskih struktura makularnog područja i vitreoretinalne površine. Nađeno je da je kod dijabetičnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, neproliferativnom dijabetičnom

retinopatijom i klinički signifikantnim makularnim edemom prosječni CST dva puta veći nego kod zdravih ispitanika, a maksimalni CST iznosio je 1495 μm .

LITERATURA

1. Ding J, Wong TY. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Current diabetes reports* 2012; 12: 346-54. Epub 2012/05/16.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-74. Epub 1984/12/01.
3. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)* 2004; 18: 963-83. Epub 2004/07/03.
4. Lang GE. Optical coherence tomography findings in diabetic retinopathy. *Developments in Ophthalmology* 2007; 39: 31-47. Epub 2007/01/25.
5. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology* 1986; 93: 989-97. Epub 1986/07/01.
6. Yeung L, Lima VC, Garcia P, Landa G, Rosen RB. Correlation between spectral domain optical coherence tomography findings and fluorescein angiography patterns in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 1158-67. Epub 2009/04/28.
7. Mookiah MR, Acharya UR, Fujita H i sur. Application of different imaging modalities for diagnosis of Diabetic Macular Edema: A review. *Computers in Biology and Medicine* 2015; 66: 295-315. Epub 2015/10/11.
8. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of Ophthalmology* 2009; 54: 1-32. Epub 2009/01/28.
9. Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(7):CD008081. Epub 2011/07/08.
10. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, Liu JH. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79: 266-70. Epub 2001/06/13.
11. Trichonas G, Kaiser PK. Optical coherence tomography imaging of macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2014; 98 Suppl 2: ii24-9. Epub 2014/06/18.
12. Panozzo G, Parolini B, Gusson E i sur. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Seminars in Ophthalmology* 2004; 19: 13-20. Epub 2005/01/22.
13. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 405-12. Epub 2006/08/29.

14. Sikorski BL, Malukiewicz G, Stafiej J, Lesiewska-Junk H, Raczynska D. The diagnostic function of OCT in diabetic maculopathy. *Mediators of Inflammation* 2013; 2013: 434-560. Epub 2013/12/27.
15. Baskin DE. Optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21: 172-7. Epub 2010/03/13.
16. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, Bressler SB, Scott IU. Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol*. 2008; 146: 649-55, 55 e1-6. Epub 2008/09/09.
17. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002; 22: 759-67. Epub 2002/12/12.
18. Maalej A, Cheima W, Asma K, Riadh R, Salem G. Optical coherence tomography for diabetic macular edema: early diagnosis, classification and quantitative assessment. 2012; Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.S2-004>.

SUMMARY

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY CHARACTERISTICS OF DIABETIC MACULAR OEDEMA

A. MATAS and M. IVANIŠEVIĆ

Split University Hospital Center, Department of Ophthalmology, Split, Croatia

The aim of this study was to measure macular thickness of diabetes mellitus type 2 patients with nonproliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema based on optical coherence tomography (OCT) findings and to show morphological characteristics of diabetic macular edema. A prospective study was carried out at the Department of Ophthalmology, Split University Hospital Center. It included 40 patients aged 40-83, all with type 2 diabetes mellitus. Macular area was assessed by OCT, with measurement of central subfield thickness, cube volume and cube average thickness. The mean central subfield thickness was 509.1 μm , mean cube volume 13.1 mm^3 and mean cube thickness 365.1 μm . Diabetic macular edema is classified as diffuse, focal, cystoid, and associated with serous macular detachment and macular traction. Diffuse diabetic macular edema was most common, present in 22 (55%) patients, followed by focal macular edema in 8 (20%), cystoid in 4 (10%), associated with macular traction in 4 (10%) and morphological serous macular detachment as the least common in 2 (5%) patients. OCT is the gold standard for the diagnosis of diabetic macular edema. It is an important diagnostic method for high resolution imaging of anatomical structures of the macula and vitreoretinal surface.

Key words: optical coherence tomography, diabetic macular edema, diabetic retinopathy