

Stanowisko *American Diabetes Association*

Retinopatia cukrzycowa

Diabetic retinopathy

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2002, 25, supl. A, S90–S93

Badania przesiewowe w kierunku retinopatii cukrzycowej

Retinopatia cukrzycowa jest powikłaniem naczyniowym specyficznym dla cukrzycy zarówno typu 1, jak i typu 2. Częstość retinopatii w dużej mierze zależy od czasu trwania cukrzycy. Po 20 latach choroby u prawie wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 i u ponad 60% chorych na cukrzycę typu 2 występują cechy retinopatii. Powikłanie wiąże się z dużym ryzykiem utraty wzroku. W badaniu *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) u 3,6% chorych, u których cukrzycę rozpoznano w młodszym wieku (< 30 rż. — granicę tę przyjęto za roboczą definicję cukrzycy typu 1) i u 1,6% chorych, u których cukrzycę rozpoznano w starszym wieku (\geq 30 rż. — w chwili postawienia diagnozy — ro-bocza definicja cukrzycy typu 2) stwierdzono ślepotę. W grupie chorych na cukrzycę w młodszym wieku w 86% przypadków przyczyną ślepoty była retinopatia cukrzycowa; w grupie osób w starszym wieku, gdzie występowanie innych chorób oczu było częstsze — w dwóch na trzy przypadki. Szacuje się, że retinopatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną ślepoty u osób w wieku 20–74 lat.

Zalecenia zawarte w niniejszej pracy oparto na pracy poglądowej [1], w której można znaleźć więcej informacji.

Zalecenia zawarte w tej pracy oparto na dowodach pochodzących z publikacji *Diabetic Retinopathy* (Technical Review). *Diabetes Care* 1998; 21: 143–156.

Copyright © 2002 by *American Diabetes Association, Inc.*
ADA nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2002, tom 3, supl. A, A135–A139
Tłumaczenie: lek. med. Monika Łukasiewicz
Wydanie polskie: Via Medica

Naturalna historia retinopatii cukrzycowej

Strategię prowadzenia badań przesiewowych w kierunku retinopatii cukrzycowej uzależnia się od wskaźników jej występowania i progresji oraz czynników ryzyka wpływających na te wskaźniki. U chorych na cukrzycę typu 1 trwającą 3–5 lat lub w okresie przedpokwitaniowym prawie nigdy nie występuje retinopatia zagrażająca utratą wzroku. W ciągu następnych 20 lat u prawie wszystkich chorych na cukrzycę typu 1 rozwija się retinopatia. W przypadku cukrzycy typu 2 w momencie wykrycia choroby do 21% osób ma cechy retinopatii, a u większości chorych powikłanie to rozwija się w ciągu kolejnych dekad.

Progresja retinopatii cukrzycowej jest procesem stopniowym. Początkowe zmiany to łagodne zaburzenia nieproliferacyjne powodujące zwiększoną przepuszczalność naczyń. Kolejne stadium to umiarkowana i ciężka retinopatia nieproliferacyjna (NPDR, *nonproliferative diabetic retinopathy*) charakteryzuje się zamknięciem naczyń, natomiast retinopatia proliferacyjna (PDR, *proliferative diabetic retinopathy*) — nowotwórstwem naczyniowym siatkówki i tylnego bieguna ciała szklistego. Proces ten może ulegać gwałtownym przyspieszeniom, na przykład w okresie dojrzewania, w ciąży, po zabiegach na gałce ocznej (np. operacji zaćmy).

Utrata wzroku w przebiegu retinopatii cukrzycowej może wystąpić poprzez kilka mechanizmów: 1) jakość widzenia centralnego może się pogorszyć wskutek obrzęku płamki lub braku perfuzji włósczkowej; 2) nowo powstałe naczynia i obkurczenie towarzyszącej im tkanki włóknistej mogą pociągać siatkówkę i prowadzić do trakcyjnego odwarstwienia siatkówki, powodując poważne i często nieodwracalne upośledzenie widzenia; 3) może także dojść

do krwawienia z nowo powstałych naczyń, co powoduje wystąpienie krwotoku przedsiatkówkowego lub krwotoku do ciała szklistego.

Istnieje kilka badań epidemiologicznych opisujących rozwój retinopatii cukrzycowej. Za modelowe może służyć badanie WESDR, które objęło wszystkich chorych na cukrzycę, leczonych przez lekarzy internistów w południowym Wisconsin. W latach 1979–1980 do badania włączono 1210 chorych na cukrzycę zdiagnozowaną w młodym wieku i 1780 chorych na cukrzycę zdiagnozowaną w starszym wieku. Poddano ich licznym procedurom badawczym, w tym 7-polowym stereoskopowym zdjęciom dna oka oraz oznaczeniu hemoglobiny glikowanej. Zdjęcia dna oka powtórzono po 4-letnim okresie obserwacji. W badaniu WESDR wykazano związek między pojawieniem się retinopatii a czasem trwania cukrzycy. Ustalono także, że progresja retinopatii jest funkcją wyjściowego zaawansowania tego procesu. Im poważniejsze zmiany diagnozowano na początku okresu obserwacji, tym częściej dochodziło do zagrażającej utratę wzroku progresji retinopatii. I odwrotnie, u chorych na cukrzycę typu 2 bez zmian cukrzycowych na dnie oka, po 4 latach rzadziej następował rozwój PDR lub obrzęk płamki. Wnioski z badania WESDR dotyczyły populacji pochodzenia północnoeuropejskiego i nie miały zastosowania w innych grupach etnicznych o wysokim ryzyku cukrzycy i retinopatii (Amerykanie pochodzenia afrykańskiego, latynoskiego, azjatyckiego).

Obecnie trwają liczne badania, których celem jest wykrycie potencjalnych czynników ryzyka retinopatii. Znaczną ich część poświęcono określeniu związku postępu zmian na dnie oka ze złym wyrównaniem glikemii.

W badaniu *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) wykazano ścisły związek między hiper-glikemią a rozwojem powikłań mikroangiopatycznych (retinopatii, nefropatii i neuropatii) w cukrzycy typu 1. Badaną grupę 1441 chorych na cukrzycę typu 1, bez cech retinopatii na początku badania (grupa prewencji pierwotnej) lub z minimalną i umiarkowaną NPDR (grupa prewencji wtórnej), poddano leczeniu według schematu konwencjonalnego lub intensywnego — opartego na 3-krotnych lub więcej iniekcjach insuliny lub ciągłym podskórnym wlewie insuliny. Leczenie konwencjonalne polegało na 1- lub 2-krotnym podawaniu insuliny w ciągu doby. Okres obserwacji wynosił 4–9 lat. Co 6 miesięcy u każdego chorego wykonywano 7-polowe stereoskopowe zdjęcia dna oka. Intensywne leczenie zmniejszało częstość retinopatii o 27%, a jej progresję o 34–76% w porównaniu z terapią konwencjonalną. Najbardziej

efektywne okazało się wczesne włączenie terapii intensywnej. U chorych z rozwiniętymi zmianami w siatkówce również stwierdzono korzyści takiego leczenia. Poprawę osiągnęto równoległe z 10-procentowym spadkiem stężenia hemoglobiny glikowanej — z 8% do 7,2%.

Największe i najdłuższe badanie z udziałem chorych na cukrzycę typu 2 — *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), wykazało, że poprawa kontroli glikemii redukuje ryzyko rozwoju retinopatii i nefropatii i prawdopodobnie również neuropatii. U osób leczonych intensywnie liczba powikłań mikroangiopatycznych była o 25% mniejsza niż w grupie leczonej konwencjonalnie. Analiza epidemiologiczna danych z badania UKPDS wykazała ciągły związek między ryzykiem powikłań mikroangiopatycznych a glikemią: każde obniżenie odsetka hemoglobiny glikowanej o 1 punkt (np. z 9 do 8%) dawało 35-procentowe zmniejszenie ryzyka tych powikłań.

Wyniki badań DCCT i UKPDS wskazują, że chociaż intensywne leczenie cukrzycy nie zapobiega całkowicie rozwojowi retinopatii cukrzycowej, to jednak zmniejsza ryzyko jej rozwoju i progresji. W kontekście klinicznym przekłada się to na zachowanie widzenia i redukcję konieczności laseroterapii.

Badania wskazują również na związek retinopatii i białkomoczu. Wysokie ciśnienie tętnicze jest znanym czynnikiem ryzyka rozwoju obrzęku płamki i wiąże się z obecnością PDR. Obserwacje wskazują także na związek hiperlipidemii z występowaniem lipidowych wysięków twardych w siatkówce i utratą widzenia. Wynika z tego, że właściwe leczenie hipotensyjne i normalizacja parametrów lipidemii są istotnymi elementami leczenia retinopatii cukrzycowej. Należy również podkreślić fakt nasilenia retinopatii w przebiegu ciąży u kobiet chorych na cukrzycę typu 1, odnotowywany w wielu opisach przypadków i potwierdzony na podstawie wyników kontrolowanego badania prospektywnego.

Skuteczność laseroterapii

Skuteczność laseroterapii w zapobieganiu utracie widzenia w cukrzycy jest jedną z głównych przyczyn wprowadzenia badań przesiewowych w kierunku retinopatii cukrzycowej. Dowodów skuteczności tego leczenia dostarczyły dwa duże badania sponzorowane przez *National Institutes of Health* — *Diabetic Retinopathy Study* (DRS) i *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).

W badaniu DRS oceniano wpływ fotokoagulacji panretinalnej na ryzyko utraty wzroku w przebiegu PDR. Objęło ono 1758 chorych. Podczas 2-letniej

obserwacji wykazano ewidentnie korzystne efekty takiego leczenia. Poważną utratę widzenia (np. ostrość wzroku maksymalnie 5/200) odnotowano u 15,9% pacjentów w grupie nieleczonej i u 6,4% w grupie leczonej. Największe korzyści odnieśli chorzy, u których na początku okresu obserwacji stwierdzano cechy retinopatii wysokiego ryzyka (HRCs, *high-risk characteristics*) (głównie neowaskularyzację tarczy lub krwotoki do ciała szklanego z jakąkolwiek neowaskularyzacją siatkówkową). W wypadku HRC u 26% chorych stwierdzono utratę widzenia; w grupie leczonej odsetek wynosił 11%. Bezwzględna korzyść laseroterapii u chorych z mniej nasilonymi zmianami była mniejsza. Uwzględniając ryzyko niewielkiego pogorszenia widzenia i zawężenia pola widzenia po laseroterapii panretinalnej, metodę tę należy stosować szczególnie u chorych z HRC lub zbliżonymi zmianami.

W badaniu ETDRS ustalono znaczenie laseroterapii argonowej i leczenia kwasem acetylosalicylowym we wczesnej PDR, w umiarkowanej i ciężkiej NPDR i w obrzęku plamki (powikłaniu mogącym towarzyszyć PDR i NPDR). Ogniskowa fotokoagulacja laserowa okazała się skuteczna w leczeniu obrzęku plamki, szczególnie w przypadkach obrzęku ewidentnego klinicznie. W części badania poświęconej właśnie obrzękowi plamki 1490 przypadków obrzęku plamki (liczonych jako pojedyncze oko) randomizowano do fotokoagulacji odroczonej (jeżeli nie występowała PDR z HRC), a 754 przypadki — do natychmiastowego leczenia. U chorych z klinicznie istotnym obrzękiem plamki po 2 latach 20% nieleczonych oczu wykazywało pogorszenie ostrości widzenia (np. 20/50 do 20/100), dla oczu leczonych odsetek ten wynosił 8%. Wyniki dotyczące kwasu acetylosalicylowego przyniosły pewne rozczarowanie. Stosowanie tego leku nie zapobiegało rozwojowi PDR wysokiego ryzyka i nie zmniejszało ryzyka utraty widzenia, nie zwiększało jednak ryzyka krwotoku do ciała szklanego. Względne ryzyko krwawienia przedsiatkówkowego lub do ciała szklanego u chorych z obecnym na początku obserwacji nowotwórstwem naczyniowym otrzymujących kwas acetylosalicylowy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo wynosiło 1,05 (99%CI [0,81–1,36]), włączając chorych z grupy z odroczoną laseroterapią, u których w okresie obserwacji wykonano panfotokoagulację po wejściu w fazę HRC. Wyniki te wskazują, że nie ma przeciwwskazań okulistycznych do leczenia kwasem acetylosalicylowym, kiedy zleca się go z powodu innych schorzeń.

Rezultaty badania ETRDS wskazują również, że przy zachowaniu odpowiedniej kontroli okulistycz-

nej nie poleca się panfotokoagulacji w przypadku zmian o charakterze łagodnej i umiarkowanej NPDR. W przypadkach cięższych należy rozważyć tę metodę, a na pewno nie powinno się opóźniać jej wdrożenia przy wystąpieniu HRC. U chorych na cukrzycę rozpoznaną w starszym wieku, z ciężką postacią NPDR lub z wysokim ryzykiem rozwoju PDR, ryzyko poważnego upośledzenia widzenia i witrektomii można zmniejszyć o około 50% dzięki wcześniej zastosowanej laseroterapii.

Wyniki w obu badaniach (DRS i ETDRS) wykazały, że fotokoagulacja laserowa zmniejsza ryzyko utraty wzroku, choć nie stwierdzono poprawy w przypadkach już zmniejszonej ostrości wzroku. Możliwość działania prewencyjnego oraz fakt bezobjawowego przebiegu PDR i obrzęku plamki przemawiają za koniecznością prowadzenia badań przesiewowych w celu wykrywania retinopatii cukrzycowej.

Analiza efektywności kosztów badań przesiewowych w kierunku retinopatii

Przeprowadzono, jak dotąd, kilka analiz efektywności kosztów badań przesiewowych w kierunku retinopatii cukrzycowej. W ostatnio publikowanych pracach oceniano programy przesiewowe półroczne, roczne i dwuletnie. Stosowane techniki i koszty pośrednie różnią się istotnie, ale wyniki opracowań są zbliżone. Badania przesiewowe w kierunku retinopatii cukrzycowej umożliwiają zachowanie widzenia przy stosunkowo niskich kosztach, niższych niż koszty rent dla osób, które mogłyby utracić wzrok z powodu niewdrożenia programów przesiewowych.

Podsumowanie i zalecenia

U większości chorych na cukrzycę można wdrożyć postępowanie opóźniające powstanie i progresję retinopatii cukrzycowej, jak również zapobiegające utracie widzenia. Badania DCCT i UKPDS wskazały możliwość prewencji i opóźnienia rozwoju retinopatii dzięki intensywnemu leczeniu cukrzycy ukierunkowanemu na uzyskanie prawie normoglikemii. U chorych z ciężką NPDR, PDR i/lub obrzękiem plamki metodą zapobiegającą utracie wzroku jest laseroterapia. U części chorych ze zmianami zagrażającymi utratą wzroku mogą nie występować żadne objawy, dlatego badania przesiewowe w kierunku retinopatii są wartościowe i wskazane.

Zdjęcia dna oka wykonane według zaleceń ETDRS (7-polowe stereoskopowe 30° zdjęcia przy rozszerzonej źrenicy) stanowią czulszą metodę wykrywania retinopatii cukrzycowej niż badanie kliniczne; to ostatnie jest jednak czulsze w przypadku pogrubienia siatkówki towarzyszącego obrzękowi plamki

i może być lepsze w ocenie drobnej neowaskularyzacji na tarczy nerwu wzrokowego lub w innych lokalizacjach siatkówkowych. Właściwe wykonanie zdjęć i ich interpretacja wymagają pracy doświadczonego fotografa i osoby odczytującej, ponieważ wykonanie i odczyt zdjęć o odpowiedniej jakości muszą odpowiadać ściśle zdefiniowanej w ETDRS technice. Jeśli którykolwiek z elementów procesu jest niedostępny lub nie spełnia określonych standardów, nie można go zastąpić (nawet do celów badań przesiewowych) badaniem okulistycznym przy rozszerzonej źrenicy przeprowadzanym przez doświadczonego okulistę zajmującego się retinopatią cukrzycową.

Obecnie dostępne techniki badania umożliwiają otrzymywanie wysokiej jakości zdjęć dna oka, nawet przez nierozszerzoną źrenicę, oraz uzyskiwanie obrazów w formie cyfrowej. Mogą one ewentualnie znajdować zastosowanie w badaniach przesiewowych w kierunku retinopatii, chociaż nie ma, jak dotąd, badań porównujących te metody z przyjętym standardem ETDRS. Zastosowanie aparatów niewymagających rozszerzenia źrenicy do prowadzenia obserwacji u chorych na cukrzycę w podstawowej opiece zdrowotnej może być dopuszczalne jedynie przy braku możliwości badania przy rozszerzonej źrenicy. Nie przewiduje się jednak wprowadzenia tych technik do stosowania nawet przez doświadczonych okulistów lub optyków jako metody zastępującej technikę ETDRS w celu wykonywania badań przesiewowych, rozpoznawania, stopniowania i leczenia retinopatii cukrzycowej.

Zalecenia dotyczące pierwszego i kolejnych badań okulistycznych u chorych na cukrzycę zebrano w tabeli 1.

Zalecenia

1. U chorych na cukrzycę typu 1 w wieku ≥ 10 lat pierwsze badanie okulistyczne powinno się wy-

konać w okresie 3–5 lat od rozpoznania choroby. Badanie dna oka powinien przeprowadzić okulista przez rozszerzoną źrenicę. Badanie przesiewowe w kierunku retinopatii cukrzycowej nie jest konieczne przed 10 rokiem życia, są jednak pewne dowody, że przedpokwitaniowe występowanie cukrzycy może wpływać na rozwój powikłań mikroangiopatycznych. Dlatego zaleca się indywidualne podejście kliniczne. Badanie okulistyczne powinno się przeprowadzić wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy typu 2; powinien je wykonać okulista przez rozszerzoną źrenicę.

2. Rutynowe badania dna oka u chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i typu 2 należy powtarzać co roku, a wykonywać je powinien okulista zajmujący się retinopatią cukrzycową. Rozwijające się zmiany wymagają częstszych kontroli okulistycznych; zalecenie to przyjęto mimo braku danych potwierdzających konieczność takiego postępowania. Jeśli u chorego nie stwierdzono retinopatii cukrzycowej w badaniu dna oka wykonanym według standardu ETDRS, to kierując się wnioskami z badania WESDR, nie ma konieczności wykonywania tego badania przez kolejne 4 lata, ponieważ ryzyko rozwoju retinopatii jest bardzo niskie. U osób z jawnym białkomoczem lub złą kontrolą glikemii (> 2 odchylenie standardowe powyżej średniej w populacji osób bez cukrzycy) zaleca się coroczne badania dna oka, nawet jeśli w pierwszym badaniu nie stwierdza się cech retinopatii. Mimo sprecyzowanych wniosków z badania WESDR, wydaje się, że badanie dna oka należy wykonywać co roku. Uzasadniają to następujące fakty. Po pierwsze, wyniki uzyskano w populacji chorych rasy białej, pochodzenia północnoeuropejskiego, mieszkających w południowym Wisconsin. Mogą one nie mieć odniesienia do innych grup etnicznych,

Tabela 1. Schemat badań okulistycznych w cukrzycy

Grupa chorych	Zalecane pierwsze badanie	Rutynowe badania kontrolne — plan minimum*
Wiek ≤ 29 lat [†]	W ciągu 3–5 lat trwania cukrzycy, jeśli chory ma ≥ 10 lat [‡]	Co roku
Wiek ≥ 30 lat [†]	W momencie rozpoznania cukrzycy	Co roku
Ciąża u kobiety chorej na cukrzycę	Przed zajściem w ciążę i w czasie 1 trymestru	Decyzja lekarza w zależności od wyników badania w 1 trymestrze

*Odchylenia od normy wymagają częstszych badań kontrolnych; [†]Jak przyjęto w WESDR, są to robocze definicje cukrzycy typu 1 i typu 2, oparte na wieku rozpoznania cukrzycy, a nie na klasyfikacji patogenetycznej (patrz: Diabetic retinopathy (Technical review). *Diabetes Care* 1998; 21: 143–159).

[‡]Pewne dane wskazują, że okres przedpokwitaniowy może mieć znaczenie dla rozwoju powikłań mikroangiopatycznych, dlatego w ocenie klinicznej zaleca się indywidualne podejście do każdego chorego

w których zmiany cukrzycowe na dnie oka mogą mieć inny przebieg. Po drugie, aby zapewnić właściwą interpretację zdjęć dna oka w WESDR, zastosowano standardowy program kontroli jakości, którego nie można wprowadzić do powszechnego stosowania. Po trzecie, przy zastosowaniu schematu rzadszych badań okulistycznych występuje duże ryzyko niewychwycenia progresji zmian.

3. U kobiet chorych na cukrzycę planujących ciążę należy wykonać badania dna oka w kierunku retinopatii z określeniem ryzyka jej rozwoju lub postępu. Kobiety w ciąży chore na cukrzycę należy poddawać badaniom okulistycznym w I trymestrze i następnie kilkakrotnie przez cały okres ciąży (tab. 1). Nie dotyczy to kobiet chorych na cukrzycę ciężarnych, ponieważ nie występuje u nich zwiększone ryzyko retinopatii cukrzycowej.

4. Chorzy z obrzękiem plamki, ciężką NPDR lub PDR wymagają niezwłocznego leczenia okulistycznego w ośrodku zajmującym się retinopatią cukrzycową. W przypadku zaawansowanych zmian nieproliferacyjnych nie należy zwlekać ze skierowaniem do okulisty do czasu rozwoju PDR. Szczególnie dotyczy to chorych na cukrzycę typu 2, ponieważ w tych przypadkach leczenie wiąże się z 50-procentowym zmniejszeniem ryzyka utraty wzroku lub witrektomii.
5. Chorych, którzy utracili wzrok z powodu powikłań cukrzycy, należy poddać specjalistycznej rehabilitacji.

PIŚMIENNICTWO

1. Aiello L.P., Gardner T.W., King G.L., Blankenship G., Cavallerano J.D., Ferris F.L., Klein R.: Diabetic retinopathy (Technical Review). *Diabetes Care* 1998; 21: 143–156.