



Pathogenesis, conception, and treatments of diabetic retinopathy

Povilas Žudys¹

¹*Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Patients with diabetic retinopathy have a severe visual impairment, but in recent years, the treatment of vision-impairing complications such as diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy has improved significantly. The problem of diabetic retinopathy is observed worldwide. Other additional alternative treatments are needed to stop the mechanisms why blood vessels, neurons, and glial cells break and lose its function. It has been shown that diabetes affects the retinal nerve-vascular layer and associated vascular, neuronal, glial and immune cells significantly. Knowledge of this allows scientists and doctors to learn new strategies on how to treat retinal neuronal dysfunction, and also help to solve problems with vascular ischemia, blood flow disorders, and abnormal vessel growth. New achievements, combined with prevention and innovation can improve the condition of diabetic retinopathy sufferers, taking into account the individual situation of each patient.

Diabetic retinopathy is a disease of small retinal vessels and is the most common complication of diabetes. If lesions in blood vessels of the retina are found, then diabetic retinopathy is diagnosed. Scientists all around the world are looking for new treatment strategies. Clinical studies suggest that not only small blood vessel changes and retinal degeneration may contribute to the development of diabetic retinopathy in the early stages of the disease. In the future, investigation of the main mechanisms of molecular pathogenesis may help to overcome the disease by directing the active substances to stop the chain of chemical reactions leading to the development of the disease. This article discusses current perceptions into the pathogenesis of diabetic retinopathy, as well as reviewing patient treatment options.

Keywords: diabetic retinopathy, macular edema, diabetes mellitus, damage of the retina.

Diabetinės retinopatijos patogenezė, samprata ir gydymo būdai

Povilas Žudys¹

¹Medicinos Akademija, Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Pacientams diabetinė retinopatija sukelia ryškų regėjimo sutrikimą, tačiau pastaraisiais metais regėjimą atimančių komplikacijų tokių kaip diabetinė makulos edema ir proliferacinė diabetinė retinopatija gydymas žymiai patobulėjo. Su diabetinės retinopatijos problema susiduriama visame pasaulyje. Reikalingi kiti papildomi alternatyvūs gydymo metodai, kad pagerinti kraujagyslių, neuronų ir glijos ląstelių pažeidimo išėtis. Pastebėta, kad diabetas ženkliai paveikia tinklainės nervinį-kraujagyslių sluoksnį ir su juo susijusias kraujagyslių, neuronų, glijos ir imunines ląsteles. Žinios apie tai leidžia išmokti naujų tinklainės neuronų funkcijos sutrikimo gydymo strategijų, be to, padeda spręsti problemas, susijusias su kraujagyslių išemija, pralaidumo sutrikimais ir nenormaliu kraujagyslių augimu. Nauji pasiekimai kartu su prevencijos naujovėmis gali pagerinti diabetinės retinopatijos pacientų būklę, atsižvelgiant į kiekvieno ligonio individualią situaciją.

Diabetinė retinopatija yra smulkiųjų tinklainės kraujagyslių liga ir dažniausia diabeto komplikacija. Ištyrus kraujagysles ir nustačius jų pažeidimus diagnozuojama diabetinė retinopatija. Mokslininkai visame pasaulyje ieško naujų gydymo metodų. Laboratoriniai ir klinikiniai tyrimai rodo, kad ne tik smulkių kraujagyslių pokyčiai ir tinklainės degeneracija dėl uždegimo gali prisidėti prie diabetinės retinopatijos vystymosi pradinėse ligos stadijose. Pagrindinių molekulinų patogenezės mechanizmų tyrimas ateityje gali padėti įveikti ligą, nukreipiant veikliąsias medžiagas stabdyti ligos vystymąsi lemiančių cheminių reakcijų grandinę. Šiame straipsnyje aptariamas dabartinis suvokimas ir naujos įžvalgos apie diabetinės retinopatijos patogenezę, taip pat apžvelgiamos pacientų gydymo galimybės.

Raktiniai žodžiai: diabetinė retinopatija, makulos edema, cukrinis diabetas, tinklainės pažeidimas.

Įvadas

Cukrinio diabeto (CD) paplitimas yra pasaulyje didelis ir manoma, jog ši problema dar labiau didės, dėl žmonių mitybos įpročių. Antrojo tipo diabetas jau dabar pripažintas epidemija. Diabetu sergantys pacientai kasdien susiduria su gyvenimą apsunkinančiomis komplikacijomis tokiomis kaip insultas, išeminė širdies liga ar periferinių ir kraujagyslinių neuropatija, nefropatija ar retinopatija. Diabetinė retinopatija yra dažniausia nekontroliuojamo cukrinio diabeto komplikacija, kurios paplitimas mažėja dėl vis geresnės diabeto kontrolės. CD problema yra paplitusi visame pasaulyje ir apima 100 milijonų žmonių, o paplitimas vis auga, tuo pačiu auga ir diabetinės retinopatijos atvejų dažnis, ko pasekoje daugėja silpniau matančių pacientų ir aklųjų [1, 2].

Diabetinės retinopatijos rūšys

Mažųjų kraujagyslių pažeidimai yra pagrindiniai kriterijai pagal kuriuos klasifikuojamos diabetinės retinopatijos pažeistos tinklainės, nes šios kraujagyslės labiausiai pažeidžiamas komponentas. Kita vertus diabeto sukelti pakitimai irgi atsiranda kitose ląstelėse (kartu su kraujagyslių), kurios svarbios diabetinės retinopatijos atsiradime ir vystymesi. Diabetinė retinopatija skirstoma į dvi kategorijas: neproliferacinė ankstyvosios stadijos ir vėlyvosios stadijos. Klasifikuojama pagal objektyvius matomus požymius, tokius kaip: mikroaneurizmos, tinklainės hemoragijos, tinklainės vidiniai mikrokraujagyslių pakitimai ir veninių kraujagyslių pakitimai. O tuo tarpu proliferacinė diabetinė retinopatija apibūdinama pagal naujas specifines pakitusias tinklainės kraujagysles. Šie matomi pakitimai leidžia tinkamai aptikti ir diagnozuoti ligą, o pagerėjusi diagnostikos įranga leidžia aptikti mažiau pastebimus pakitimus tokius kaip tinklainės funkcijos nepakankamumą ir nervų pažeidimą. Svarbi papildoma sąlyga yra makulos edema, kuri yra svarbus diagnostinis požymis nustatant diabetinę retinopatiją visuose jos stadijose, o tai yra pagrindinė apakimo priežastis. Diabetinė makulos edema atsiranda iš diabeto sukulto kraujotinklainės barjero pažeidimo, ko pasekoje kraujyje esantys baltymai patenka į nervinę tinklainės dalį, o skysčių patekimas į tarpląstelinį tarpą sukelia tinklainės sustorėjimą ir makulos edemą [3].

Daugelis kitų diabeto poveikio savybių daro įtaką tinklainei. Pavyzdžiui hiperglikemija neatsiejamai susijusi su diabetine retinopatija. Glikemijos kontrolė turėtų būti vertinama pagal A1c hemoglobina, kad atidėti šio proceso pradžią ir tolimesnį vystymąsi, tačiau gera glikemijos kontrolė yra sunki užduotis daugeliui pacientų. Glikemijos kontrolės svarba pabrėžiama jau nuo pat ligos pradžios, įvairūs tyrimai rodo ilgalaikę naudą glikemijos kontrolėje. Vienoje studijoje atliktas tyrimas parodė, kad grupė, kurioje vyko geresnė glikemijos kontrolė diabetinės retinopatijos pasireiškimo dažnis buvo daug mažesnis. Šis procesas lemiantis gerą kontrolės išeičių vadinamas metaboline atmintimi ir A1c hemoglobino titrai koreliuoja su retinopatijos rizika [4]. Ar vien hiperglikemija kalta dėl nuolatinio nekontroliuojamo diabeto poveikio lieka klausimas, tačiau metabolinės atminties efektas puiki terpė tolimesniems tyrimams. Atminties fenomenas turi pagrindžiančių įrodymų bandymuose su gyvūnais kurie tam tikrą laiką gydyti insulinu ir palaikyta normali gliukozės koncentracija [5]. Duaguma metabolinių kelių yra išreguliuojami ir yra įrodymų, kad šie epigenetiniai pakitimai yra susiję su metaboline atmintimi ne tik dėl retinopatijos, bet ir kitų diabeto komplikacijų. Įdomu tai, kad genų pasikeitimai su metaboline atmintimi susiję būtent per nervinius-kraujagyslių tinklainės komponentus [6].

Hipertenzija ir dislipidemija irgi daro įtaką diabetinei retinopatijai, tačiau tai nepadedą įvertinti šio derinio reikšmės rizikai. Hipertenzija didina diabetinės retinopatijos riziką ir antihipertenziniai preparatai pagerina pacientų būklę, tačiau net ir labai gera diabeto kontrolė nepagerina išeičių (lyginant su kontroline grupe) [7]. Kalbant apibendrinus, sisteminis rizikos faktorių mažinimas svarbus, tačiau glikemija atsakinga tik už 10%, o hipertenzija ir dislipidemija mažiau nei 10% atvejų, ko pasekoje galima spręsti apie kitų rizikos faktorių svarbą ligos eigoje [8, 9].

Požiūris į diabetinę retinopatiją.

Kadangi standartinė akies dugno nuotrauka yra auksinis diabetinės retinopatijos vertinimo standartas, diagnostikos pagerėjimas leidžia labiau pažinti diabetinės retinopatijos savotiškumą. Labai plačios nuotraukos šiuo metu gali apimti 80% tinklainės ploto, kas leidžia išsamiau įvertinti

tinklainės pakitimus, kurie būdingi diabetinei retinopatijai. Be to, pakitimų buvimas ir jų pasireiškimo laipsnis tiesiogiai susijęs su diabeto komplikacijos prognoze [10]. Tinklainės nuotraukos, kurios naudoja adaptacines optikos technologijas ir kompensuoja bangų ilgio nevienodumus, leidžia vizualizuoti tinklainę ląstelių lygyje. Tokio tipo tyrimai leidžia ištirti tinklainę kolbelių lokalizaciją ir leidžia nustatyti kraujagyslių pažeidimus, kurių neįmanoma pastebėti įprastinėse nuotraukose [11]. Optinė koherencijos tomografija tai plačiai paplitęs metodas patikrinti skirtingus tinklainės sluoksnius naudojant skirtingas plokštumas. Šis tyrimo metodas leidžia tiksliai apskaičiuoti tinklainės storį ir morfologinius pakitimus sergant ne tik diabetine retinopatija, bet ir diabetine makulos edema. Naudojami specialūs tinklainės biožymenys, kad pagerinti vaizdo kokybę. Taip pat išryškintos ir ganglijo ląstelės, atskiriami tinklainės vidiniai sluoksniai ir suardomi fotoreceptoriai [12]. Optinės koherencijos tomografijos angiografija taip pat naudojama kuriant aukštos raiškos tinklainės kraujotakos vaizdus.

Tinklainės pažeidimai

Kraujagyslių pažeidimo pobūdis gali būti įvairus: tinklainės hemoragijos, mikroaneurizmos, veninės sistemos pažeidimai, lipidų sankaupos, neuronų pažeidimai dėl kraujagyslių užsikimšimo („medvilnės rutuliukai“), naujų tinklainės kraujagyslių augimas. Tinklainės kraujagyslių pažeidimai, kurie histologiškai aprašyti gana detalčiai (iš mirusių pacientų akių preparatų) yra nustatomi po to, kai sustorėja akies tinklainės pamatinis kraujagyslinis sluoksnis, žūsta pericitai ir endotelio ląstelės, ko pasekoje pagreitėja kraujagyslių žūtis ir diabetinės retinopatijos vystymasis. Keli tinklainės kraujagyslių patologiniai procesai turi įtakos regėjimo aštrumui. Nepriferacinės diabetinės retinopatijos palaipsnis perfuzijos sumažėjimas, kuris mažina kraujagyslės vientisumą paspartina kraujagyslės degeneraciją ir užsikimšimą. Vietiškai užsikimšę kapiliarai nebemaitina deguonimi reiklų tinklainės neuronų ir jie žūsta. Hipoksija didėja ir daugėja proangiogeninio augimo faktoriaus, kuris stimuliuoja naujų kraujagyslių augimą, o jos plečiasi į prieš tinklainę esantį tarpą. Tinklainės neovaskuliarizacija gali sukelti aklumą dėl hemoragijos ar tinklainės atšokos. Kitas patologinis

procesas yra diabetinė makulos edema kuri atsiranda dėl tinklainės – kraujo barjero sunaikinimo, ko pasekoje patinsta neuropilės zona ir apankama [4, 6]. Pagrindinė išeminės retinopatijos priežastis yra organizmo negebėjimas iš naujo užauginti kraujagyslių pažeistoje zonoje, nors ir esant hipoksijos būklei siunčiami impulsai nurodantys gaminti augimo hormonus. Įrodyta semoforinų įtaka, o jie atsakingi už aksono augimą. Kai kurios semaforino molekulės reguliuoja augimą, tačiau kitos, nukreipdamos naujų kraujagyslių augimą į stiklakūnį, specifiskai sumažina revaskuliarizacijos procesą. Proangiogeninis faktorius atsakingas už žalingą diabetinės retinopatijos paveiktą tinklainės revaskuliarizaciją. Preparatai prieš augimo faktorių yra veiksminga priemonė gydant retinopatiją, tačiau kiti metaboliniai keliai irgi yra terapijos taikiniai. Patogenetinių mechanizmų suvokimas gali suteikti daugiau gydymo galimybių ir pagerinti naujų kraujagyslių formavimąsi išėitis [3, 6].

Šiuolaikiniai gydymo metodai

Diabetinės retinopatijos gydymo metodai apima lazerinę koaguliaciją, preparatų prieš augimo faktorių injekcijas į stiklakūnį ir chirurginius metodus. Dabartiniai gydymo būdai paremti ligos gydymui tuomet, kai makulos edema ir diabetinė retinopatija yra pažengusios formos.

1960 metais pirmą kartą istorijoje buvo atlikta tinklainės fotokoaguliacija. Buvo baimintis, kad terminis šokas tinklainėje gali sukelti naujų kraujagyslių formavimąsi. Vienoje studijoje buvo įrodyta, kad pacientų galimybė išlaikyti aštrų regėjimą žymiai pagerėjo po šios procedūros [13]. Intraokulinių faktorių prieš augimo hormoną pranašumas prieš monoterapiją lazeriu buvo nustatytas dviejų fazių klinikiniais tyrimais, tiriant kaip pagerėjo pacientų su diabetine retinopatija rega [14]. Viena studija parodė, kad trys sirtingi dažniausiai naudojami faktoriai prieš augimo hormoną (afliberceptas, bevacizumabas ir ranibizumabas) buvo efektyvūs regos atstatymo preparatai kelių metų laikotarpyje gydant diabetinę retinopatiją [27]. Tačiau vidutiniškai gydymas afliberceptu buvo efektyvesnis nei bevacizumabo po 2 metų. Intraveniniai steroidai dažnai nenaudojami dėl jų sukeliama nepageidaujamo poveikio (glaukoma ar katarakta).

Gydant proliferacinę diabetinę retinopatiją efektyviausias gydymas yra naudojant preparatus prieš augimo hormoną [15]. Yra informacijos, kad preparatai prieš augimo hormoną geresnė alternatyva nei tinklainės fotokoaguliacijos procedūra, ypač pacientams, kuriems tuo pačiu randama ir makulos edema. Dar vienas terapijos prieš augimo hormonus privalumas yra mažesnė tikimybė prarasti periferinį regėjimą. Nepaisant šių privalumų, gydymas preparatais prieš augimo hormonus nėra optimalus pacientams, kurie negali dažnai lankytis pas gydytoją sekimui ir negali palaikyti tinkamo gydymo režimo. Chirurginis gydymas rekomenduojamas kai yra stiklakūnio hemoragija su tinklainės atšoka, kai galimi fibroziniai dariniai, kurie iškraipo tinklainę ir trukdo regėjimui [16]. Taip pat taikoma vitreotomija su ar be vidinės membranos įpjovimu būtent tada, kai atsiranda tinklainės sustorėjimas dėl virštinklaininės membranos pakitimų. Dažniausiai tinklainės sustandėjimas sumažėja po vitreotomijos, tačiau regėjimo aštrumas atsistato ne taip gerai, nes apie 30% pacientų atsistato regėjimas, o kitas 30% apanka.

Nors šiuolaikinė terapija yra efektyvi, pagerina regėjimą pacientams su diabetine retinopatija ir makulos edema, gydymo tikslai vis tiek lieka nepasiekti. Apie pusę atvejų gydant preparatais prieš augimo hormoną tinkamas rezultatas nepasiekiamas, o tai reiškia, kad reikalingi nauji efektyvesni gydymo metodai.

Kraujagyslių ir nervinių ląstelių junginys.

Pažengęs supratimas apie pakitimus ląstelėse ir patobulę tinklainės stebėjimo būdai leidžia labiau suprasti patogenetinius pakitimus tinklainėje, ko pasekoje galima teigti, kad diabetinė retinopatija yra neurovaskulinio junginio liga, kuris susideda iš kartu funkcionuojančios glijos, kraujagyslių ir neuronų struktūros [17]. Svarbus aspektas yra kraujo tekės kintamumas, kuris priklauso nuo metabolinio poreikio. Kapiliarai sudaryti iš endotelio ląstelių ir pericitų, tačiau turi glaudžius ryšius su glijos ir mikroglijos ląstelėmis (jos atsakingos už imuninius procesus). Tinklainės arterijolės turi lygiųjų raumenų skaidulas kurios skiriasi dengiančių pericitų skaičiumi, priklausomai nuo kraujagyslės lokalizacijos. Šios susitraukinėjančios ląstelės kintamai reaguoja į nervinius ir cheminius dirginimus ir keičia kraujo pratekamumą [18]. Šios

ląstelinės reakcijos generuojamos kartu poroje derant nervinėms ir kraujagyslinėms ląstelėms, o tuo tarpu kraujagyslių, nervinės ir glijos ląstelės (visų tipų kraujagyslėse) reguliuoja kraujo tėkmę, kad pateiktų reikiamą kiekį medžiagų reikiamoms reakcijoms vykti. Šis metabolinis procesas pakeičiamas, kuomet sergama diabetine retinopatija dar prieš pastebint vizualius tinklainės pokyčius, nors tai reguliuoja kraujotakos pasikeitimus diabetu sergantiems pacientams [14]. Venų išsiplėtimas gali būti naudojamas kaip ankstyvas diagnostikos žymuo ankstyvos diabetinės retinopatijos stadijos atveju. Supratimas, kad diabetinė retinopatija yra neurovaskulinio vieneto liga leidžia geriau suprasti ligos progresavimą ir atsiradimą. Be endotelio ląstelių ir pericitų, skirtingos tinklainės nervinės ląstelės, Miulerio ląstelės, astrocitai ir mikroglijos ląstelės. Taip pat svarbios ir papildomos imuninės ar pigmentinės epitelio ląstelės, kurios turi savo funkciją ir daro įtaką nervinėms tinklainės ląstelėms. Tolimesnis šių organizmo struktūrinių elementų tyrimas leis geriau suprasti ligos patogenezę ir praplės gydymo galimybes.

Kapiliarų užsikimšimas ir kraujagyslių disfunkcija yra pagrindinė diabetinės retinopatijos priežastis, tačiau vis daugiau įrodymų už nervų pakenkimo sukeltas pasekmes, kurios pasireiškia dar anksčiau, nei pakenkimai dėl kraujotakos. Šis požiūris leidžia suprasti neuronų žūties ir disfunkcijos sukulto spalvinio matymo disfunkciją, taip pats sumažėja ir kontrasto jutimas. Tinklainės ganglijų ir amakrininių ląstelių mirtis aptinkama bandymuose su gyvūnais ir žmonėms pomirtinio skrodimo metu [19, 20]. Pirmojo tipo diabetu sergantiems pacientams randami struktūriniai pakitimai (vidinio tinklainės sluoksnio suplonėjimas) nustatyti kompiuteriniu tomografu. Be to, tinklainės neuronai galimai išskiria molekules (semoforiną A), kurios sukelia makulos edemą. Tikėtini patologiniai mechanizmai susiję su glutamato toksiskumu ir oksidaciniu stresu, todėl tolimesnė gydymo strategija turėtų būti paremta neuronų apsaugos mechanizmų gerinimu [21]. Astrocitų ir Miulerio ląstelių komponentai kraujagyslių ir nerviniame vienete diabeto metu pasikeičia, sutrikdydami glijos elementų funkciją ir homeostazę, pakinta barjerinė funkcija. Be to ligos metu Miulerio ląstelės žūva, kas dar labiau keičia tinklainės vientisumą [22].

Uždegiminis procesas yra svarbus patogenezės veiksnys, sutrikdantis normalią tinklainės veiklą.

Mikroglijos ląstelės kurios yra vidiniame tinklainės sluoksnyje reguliuoja uždegiminį procesą, adaptacijos procesą į audinių stresą. Šis atsakas valdo homeostazę ir normalią audinių regeneraciją, o lėtinis uždegimas atsakingas už ligos progresavimą. Kai diabetas progresuoja tinklainė išskiria uždegimines medžiagas, aktyvuojamos imuninės ląstelės ir pradeda imuninių citokinų gamybą. Pradinėse diabetinės retinopatijos stadijose aktyvuojama daugybė imuninių ląstelių tipų. Šis leukostazės procesas apibūdinamas mieloidinių ląstelių prisijungimu prie endotelio. Leukocitų ir endotelio sąveika gali sukelti pažeidimą tinklainės audiniui fiziškai užkimšdami kapiliarus ir išskirdami citokinus. Be to, mikroglijos aktyvacija irgi didina uždegiminio proceso intensyvumą. Esmė ta, kad diabetinės retinopatijos metu augimo hormonų ir uždegiminių citokinų koncentracija įvairiais būdais didėja.

Ateities perspektyva

Skiriama daug pastangų ieškant diabetinės retinopatijos atsiradimo ir progresavimo pataloginių kelių, o vienas labiausiai dėmesio susilaukiančių požiūrių į ligą yra endogeninių mechanizmų vystymasis. Vienoje studijoje buvo tirta daugiau nei tūkstantis pacientų, kurie serga pirmojo tipo cukriniu diabetu ilgiau nei keturiasdešimt metų. Apie pusę pacientų turi diabetinę retinopatiją dėl užsitęsusių savo ligos trukmės. Tačiau daugiau nei 30% pacientų kurie daugybę metų palaikė gerą glikemijos kontrolę turėjo ne didesnę nei vidutinę diabetinės retinopatijos stadiją [23]. Kita vertus lyginant kituose, ne tokiuose ilguose tyrimuose diabetinės retinopatijos intensyvumas nebuvo susietas su gliuko hemoglobino reikšmėmis. Apsauginių mechanizmų atradimas gali suteikti gydymui naujų galimybių, kad uždelsti ligos prasidėjimą ir progresavimą. Ligos blogėjimą lemia balanso tarp apsauginių ir žalojančių medžiagų nebuvimas, o apsauginių faktorių gamybos skatinimas galėtų būti terapijos taikyns. Vieni iš tokių faktorių yra superoksidazės dismutazė ir somatostatinas [24]. Šios molekulės turi potencialią naudą optimizuojant apsauginius kelius paciento naudai, mažindamos diabetinės retinopatijos pasireiškimą dažnį.

Paskutiniu metu ženkliai pagerėjo diabetinės retinopatijos gydymo galimybės, tačiau reikalingos naujos gydymo metodikos, nes to nepakanka.

Šiuoliakinis gydymas nukreiptas į galutinės diabetinės retinopatijos ligos stadijas kai pažeidimas ženklus, todėl reikalinga kuo ankstesnė ligos gydymo ar prevencijos galimybė. Preparatai prieš augimo hormoną tik dalinai veiksmingi gydant makulos edemą. Atradus naujus patogenetinius kelius galima būtų taikyti alternatyvius gydymo metodus ir pagerintą pacientų regą. Rasti nauji terapijos taikiniai tokie kaip tumoro nekrozės faktorius, fosfolipazė ir kalikreinas. Gydymui svarbu nepamiršti ir alternatyvių kelių, ne tik tiesioginių kraujagyslių pakitimo priežasčių. Gydymo galimybės prasiplečia turint omenyje, kad diabetinė retinopatija glaudžiai susijusi su neurovaskuliniu vienetu. Šiuo požiūriu, kad neuronu pažeidimas ir jų veiklos sutrikimas yra ankstvieji ligos požymiai, neuroprotektoriai turi perspektyvos (somatostatinas, neurotropinis faktorius ir nervų augimo faktorius) ir atliekami tyrimai tinklainės ląstelių apsaugai. Svarbų vaidmenį atlieka ne tik neuronai, bet ir Miulerio ląstelės su mikroglia, todėl svarbu atkreipti dėmesį į šių ląstelių funkciją. Tiriant ne tik už kraujagyslių pralaidumo padidėjimą atsakingus pataloginius procesus svarbu atkreipti dėmesį ir į neuronų apsaugojimo mechanizmus, tokius kaip kraujotakos atstatymas formuojant naujas kraujagysles. Be to, svarbu atkreipti dėmesį į aplinkos poveikio sukeltus pakitimus kuomet pasireiškia metabolinės atminties fenomenas [25, 28]. Aplinkos veiksnių poveikis gali būti nustatytas ir koreguojamas, taip mažinant diabetinės retinopatijos progresavimą, o cukraus kiekio kraujyje kontrolė turėtų būti vienas didžiausių gydymo prioritetų. Alternatyvus požiūris skiriamas ir kraujagyslių pažeidimo mažinimui, tinklainės kraujotakos gerinimui [26].

Papildomai prie molekulinų ir ląstelių mechanizmų išsiaiškavimo reikalingi ir tolimesni veiksnių planai; vaistinių medžiagų ir kitų gydymo metodų pritaikymas yra diabetinės retinopatijos pažabojimo esmė. Tam, kad pašalinti sisteminius šalutinius poveikius vaistus galima suleisti tiesiai į stiklakūnį, tačiau žalos ir naudos santykis turi būti paciento naudai. Patogus ir naujas būdas vaistines medžiagas pateikti į reikiamą vietą yra nano-dalelių panaudojimas vietiškai arba sistemiškai (ypač tinka makulos edemos gydymui). Šios gydymo metodikos taip pat patogiau leis moduluoti pradinės stadijos diabetinę retinopatiją, nes gydymui bus naudojama ilgos trukmės ir efektyvi programa. Patogi vaisto

forma leis pacientui pačiam panaudoti vaistą ir sumažins nepageidaujamų poveikių dažnį.

Ligos progresavimas gali būti nuo labai lėto iki žaibiško. Vieni pacientai linkę greičiau susirgti diabetine retinopatija nei kiti, o ligos pasireiškimas gali skirtis priklausomai nuo makulos edemos. Vieniems pacientams gydymas preparatais prieš augimo hormonus yra efektyvesnis, kitiems jis iš vis neveikia. Patogenezės supratimas yra kritinis momentas, o vaizdiniai tyrimai leidžia tiksliau nustatyti pakitimų pobūdį ir įgalina parinkti efektyvesnę gydymo taktiką sergantiems diabetine retinopatija pacientams. Geriau suvokiant skirtingus pacientų ypatumus galima efektyviau spręsti problemas, o kad sužinoti naujienas apie ligą, reikia toliau tyrinėti visą gaunamą informaciją, įskaitant genetinę medžiagą ir ligos žymenis. Tikslios diagnozės nustatymo metodikos ir mechanizmų nustatymai tobulėja, todėl lengviau nustatyti ligos tipą ir tolimesnį gydymo būdą.

Išvados

Pastaruoju metu pagerėjo diabetinės retinopatijos gydymo galimybės, o šios ligos dažnis vis didėja. Gydant diabetinę retinopatiją ir makulos edemą ypač atkreipiamas dėmesys į augimo hormoną blokuojančius preparatus. Tuo pačiu metu išlieka didžiulis poreikis sustabdyti įvairių formų retinopatijos paplitimą ir vystymąsi. Svarbi yra tai, kad diabetinė retinopatija vystosi veikiant nervų ir kraujagyslių konglomeratą, kuriame yra daugybė tarpusavy susijusių ląstelių, o jų dėka tinklainė gali atlikti savo funkciją. Reikalingas platesnis suvokimas kaip diabetas veikia tinklainės ląsteles, tam, kad galima būtų tiksliau paskirti gydymą pagal ligos pobūdį, bei pasiekti specifiniam pacientui reikalingą rezultatą.

Literatūros sąrašas

1. Leasher, J. L., Bourne, R. R., Flaxman, S. R., Jonas, J. B., Keeffe, J., Naidoo, N., et al. (2016). Erratum. global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: A meta-analysis from 1990-2010. *diabetes care* 2016;39:1643-1649. *Diabetes Care*, 39(11), 2096-er11.
2. Klein, R., Knudtson, M. D., Lee, K. E., Gangnon, R., & Klein, B. E. (2008). The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 115(11), 1859-1868.
3. Stitt, A. W., Curtis, T. M., Chen, M., Medina, R. J., McKay, G. J., Jenkins, A., et al. (2016). The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, 51, 156-186.
4. Aiello, L. P., & DCCT/EDIC Research Group. (2014). Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*, 37(1), 17-23.
5. Zhong, Q., & Kowluru, R. A. (2011). Epigenetic changes in mitochondrial superoxide dismutase in the retina and the development of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 60(4), 1304-1313.
6. Sun, J. K., Keenan, H. A., Cavallerano, J. D., Asztalos, B. F., Schaefer, E. J., Sell, D. R., et al. (2011). Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: The joslin 50-year medalist study. *Diabetes Care*, 34(4), 968-974.
7. Shaw, L. C., Neu, M. B., & Grant, M. B. (2011). Cell-based therapies for diabetic retinopathy. *Current Diabetes Reports*, 11(4), 265-274.
8. Hirsch, I. B., & Brownlee, M. (2010). Beyond hemoglobin A1c--need for additional markers of risk for diabetic microvascular complications. *Jama*, 303(22), 2291-2292.
9. Klein, R., Knudtson, M. D., Lee, K. E., Gangnon, R., & Klein, B. E. (2008). The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 115(11), 1859-1868.
10. Silva, P. S., Cavallerano, J. D., Haddad, N. M., Kwak, H., Dyer, K. H., Omar, A. F., et al. (2015). Peripheral lesions identified on ultrawide field imaging predict increased risk of diabetic retinopathy progression over 4 years. *Ophthalmology*, 122(5), 949-956.
11. Burns, S. A., Elsner, A. E., Chui, T. Y., Vannasdale, D. A., Jr, Clark, C. A., Gast, T. J., et al. (2014). In vivo adaptive optics microvascular imaging in diabetic patients without clinically severe diabetic retinopathy. *Biomedical Optics Express*, 5(3), 961-974.
12. Shin, H. J., Lee, S. H., Chung, H., & Kim, H. C. (2012). Association between photoreceptor integrity

- and visual outcome in diabetic macular edema. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, 250(1), 61-70.
13. Diabetic Retinopathy Study Research Group. (2018). Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *American Journal of Ophthalmology*, 185, 14-24.
 14. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells, J. A., Glassman, A. R., Ayala, A. R., Jampol, L. M., Aiello, L. P., et al. (2015). Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England Journal of Medicine*, 372(13), 1193-1203.
 15. Weingessel, B., Mihaltz, K., Gleiss, A., Sulzbacher, F., Schutze, C., & Vecsei-Marlovits, P. V. (2018). Treatment of diabetic macular edema with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor and prompt versus deferred focal laser during long-term follow-up and identification of prognostic retinal markers. *Journal of Ophthalmology*, 2018, 3082560.
 16. Berrocal, M. H., Acaba, L. A., & Acaba, A. (2016). Surgery for diabetic eye complications. *Current Diabetes Reports*, 16(10), 99-016-0787-6.
 17. Gardner, T. W., & Davila, J. R. (2017). The neurovascular unit and the pathophysiologic basis of diabetic retinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht Von Graefes Archiv Fur Klinische Und Experimentelle Ophthalmologie*, 255(1), 1-6.
 18. Kur, J., Newman, E. A., & Chan-Ling, T. (2012). Cellular and physiological mechanisms underlying blood flow regulation in the retina and choroid in health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research*, 31(5), 377-406.
 19. Barber, A. J., Lieth, E., Khin, S. A., Antonetti, D. A., Buchanan, A. G., & Gardner, T. W. (1998). Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. early onset and effect of insulin. *The Journal of Clinical Investigation*, 102(4), 783-791.
 20. Carrasco, E., Hernandez, C., Miralles, A., Huguet, P., Farres, J., & Simo, R. (2007). Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with retinal neurodegeneration. *Diabetes Care*, 30(11), 2902-2908.
 21. Hernandez, C., Simo-Servat, O., & Simo, R. (2014). Somatostatin and diabetic retinopathy: Current concepts and new therapeutic perspectives. *Endocrine*, 46(2), 209-214.
 22. Wang, J., Xu, X., Elliott, M. H., Zhu, M., & Le, Y. Z. (2010). Muller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes*, 59(9), 2297-2305.
 23. Sabanayagam, C., Banu, R., Chee, M. L., Lee, R., Wang, Y. X., Tan, G., et al. (2019). Incidence and progression of diabetic retinopathy: A systematic review. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 7(2), 140-149.
 24. Simo, R., Hernandez, C., & European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). (2014). Neurodegeneration in the diabetic eye: New insights and therapeutic perspectives. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 25(1), 23-33.
 25. Kowluru, R. A., Kowluru, A., Mishra, M., & Kumar, B. (2015). Oxidative stress and epigenetic modifications in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*, 48, 40-61.
 26. Mishra, M., Zhong, Q., & Kowluru, R. A. (2014). Epigenetic modifications of Keap1 regulate its interaction with the protective factor Nrf2 in the development of diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(11), 7256-7265.
 27. Nguyen, H. T., van Duinkerken, E., Verbraak, F. D., Polak, B. C., Ringens, P. J., Diamant, M., et al. (2016). Retinal blood flow is increased in type 1 diabetes mellitus patients with advanced stages of retinopathy. *BMC Endocrine Disorders*, 16(1), 25-016-0105-y.
 28. Zlotcavitch, L., Flynn, H. W., Jr, Avery, R. L., & Rachitskaya, A. (2015). Progression to macula-off tractional retinal detachment after a contralateral intraoperative intravitreal bevacizumab injection for proliferative diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 9, 69-71.