

OKULISTYKA

KWARTALNIK MEDYCZNY

ISSN 1505-2753

Wydanie specjalne

PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

**POWIKŁANIA OKULISTYCZNE
CUKRZYCY**

dr n. med. Michał Wilczyński

lek. med. Anna I. Borucka



Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny w Warszawie, Katedra i Klinika Okulistyki
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 03-709 Warszawa, ul. Sierakowskiego 13
tel. +48(22) 618 63 53, 618 84 85 w. 5232, fax. +48(22) 618 66 33, www.pto.com.pl, e-mail: pto@pto.com.pl

*Szanowna Pani Doktor,
Szanowny Panie Doktorze,*

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom środowiska lekarzy okulistów oraz lekarzy specjalizujących się z zakresu okulistyki, przedstawiamy Państwu PROGRAM EDUKACYJNY „KOMPENDIUM OKULISTYKI”.

Program został przygotowany w celu pogłębiania wiedzy z zakresu zarówno podstawowych zagadnień okulistycznych, takich jak diagnostyka jaskry, leczenie przeciwbakteryjne, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem i suche oko, jak i tematyki interdyscyplinarnej z zakresu objawów okulistycznych chorób ogólnych czy leczenia stanów zapalnych u dzieci, oraz realizacji programu samodoskonalenia zawodowego.

Rozwiązanie zadań testowych odnoszących się do tematyki danego numeru pozwoli na uzyskanie punktów edukacyjnych potwierdzonych odpowiednim zaświadczeniem.

Sądzę, że opracowania tematyczne, jakie będziemy cyklicznie wydawać, zainteresują Państwa i przyczynią się do wzbogacenia naszej codziennej praktyki okulistycznej.

prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik
Przewodniczący Zarządu Głównego PTO

PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”
PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”
PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

Zeszyt 3., wrzesień 2008
POWIKŁANIA OKULISTYCZNE CUKRZYCY

dr n. med. Michał Wilczyński
lek. med. Anna I. Borucka

PATRONAT

POLSKIE TOWARZYSTWO OKULISTYCZNE
KATEDRA I KLINIKA OKULISTYKI II WYDZIAŁU LEKARSKIEGO
WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO

Opiekun merytoryczny

prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik

Koordynator programu

dr n. med. Anna M. Ambroziak

OF TAL

WARSZAWA 2008

RADA PROGRAMOWA

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik
 Prof. dr hab. n. med. Andrzej Stankiewicz
 Prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk
 Prof. dr hab. n. med. Wojciech Omulecki
 Dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek
 Dr n. med. Anna M. Ambroziak

WYDAWCA

OFTAL Sp. z o.o.
 ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa
 Oddział: ul. Sierakowskiego 13
 03-709 Warszawa
 tel./fax 0-22 670-47-40, 0-22 618-84-85 w. 5245
 Dyrektor Wydawnictwa – Elżbieta Bielecka
 e-mail: ored@okulistyka.com.pl
 www.okulistyka.com.pl

**Zgodnie z ustawą o samodoskonaleniu
 zawodowym uczestnikom programu
 przysługuje 5 pkt edukacyjnych za zeszyt**

© by Oftal Sp. z o.o.

PROJEKT GRAFICZNY

Robert Stachowicz

SKŁAD KOMPUTEROWY

– QLCO. Agencja Reklamowo-Wydawnicza

DRUK

„Regis” Sp. z o.o.

Forma graficzna i treść niniejszej publikacji stanowią utwór chroniony przepisami prawa autorskiego; jakiegokolwiek wykorzystanie bez zgody Wydawcy całości lub elementów tej formy stanowi naruszenie praw autorskich ścigane na drodze karnej i cywilnej (art. 78, 79 i n. oraz art. 115 i n. ustawy z dn. 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych), niezależnie od ochrony wynikającej z przepisów o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji. Możliwy jest przedruk streszczeń.

PLAN WYDAŃ NA LATA 2008-2009**ZESZYT 1., marzec 2008**

JASKRA DIAGNOSTYKA ZMIAN JASKROWYCH
 – PRAKTYCZNE ASPEKTY
 dr n. med. Anna Zaleska-Żmijewska,
 dr n. med. Piotr Tesla

ZESZYT 2., czerwiec 2008

LECZENIE PRZECIWBAKTERYJNE
 dr n. med. Justyna Izdebska
 współautorka cz. I.
 – dr n. med. Marta Wróblewska

ZESZYT 3., wrzesień 2008

POWIĘKLANIA OKULISTYCZNE CUKRZYCY
 dr n. med. Michał Wilczyński,
 dr Anna Borucka

ZESZYT 4., grudzień 2008

SUCHE OKO
 dr n. med. Anna M. Ambroziak,
 dr n. med. Radosław Różycki

ZESZYT 5., marzec 2009

ALERGIA
 dr n. med. Anna Zaleska-Żmijewska,
 dr n. med. Anna Groblewska

ZESZYT 6., czerwiec 2009

OBJAWY CHOROÓB OGÓLNYCH W OKULISTYCE
 dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek,
 dr Katarzyna Kowalska

ZESZYT 7., wrzesień 2009

STANY ZAPALNE NARZĄDU WZROKU
 U DZIECI I MŁODZIEŻY
 prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-
 Łazarczyk,
 dr n. med. Beata Urban,
 dr Monika Kupczyk

ZESZYT 8., grudzień 2009

AMD
 dr n. med. Magdalena Ulińska,
 dr Małgorzata Zaraś

SPIS TREŚCI

1. Wprowadzenie	4
2. Czynniki ryzyka rozwoju retinopatii cukrzycowej	6
3. Rozwój retinopatii cukrzycowej	8
4. Podstawy patogenezy retinopatii cukrzycowej	10
5. Podział retinopatii cukrzycowej i jej cechy kliniczne	13
6. Diagnostyka retinopatii cukrzycowej	18
7. Podsumowanie	27
8. Piśmiennictwo	28
9. Pytania	30
10. Odpowiedzi na pytania zawarte w Zeszycie 2.	34

1. Wprowadzenie

Cukrzyca jest niejednorodną grupą chorób charakteryzujących się zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Typ 2. cukrzyca (cukrzyca insulinoniezależna) jest typem najczęściej spotykanym, stanowiącym około 90% przypadków cukrzycy.

Stan przewlekłej hiperglikemii oraz wpływ innych czynników, takich jak podwyższone stężenie lipidów we krwi, nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia przepływu krwi, są przyczyną zmian patologicznych dotyczących szeregu narządów, m.in. narządu wzroku.

Powikłania cukrzycy można podzielić na:

- mikroangiopatię (retinopatię cukrzycową, nefropatię),
- makroangiopatię (niedokrwienie kończyn dolnych, chorobę niedokrwienną serca, nadciśnienie tętnicze czy udar mózgu) oraz
- neuropatię (sensoryczną, ruchową i autonomiczną oraz mononeuropatię i polineuropatię).

W przypadku cukrzycy typu 2. początkowe stadium zaawansowania choroby jest wyrażone jedynie zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, rozwój objawów jest powolny i często od zachorowania do rozpoznania choroby upływa wiele czasu, w czasie którego dochodzi do początkowego rozwoju powikłań. Z tego też powodu w momencie rozpoznania cukrzycy jej powikłania często są już obecne.

Pośród powikłań cukrzycy główną przyczyną pogorszenia widzenia i utraty

wzroku jest retinopatia cukrzycowa. Najczęstszymi bezpośrednimi przyczynami utraty wzroku są: krwotok przedsiatkówkowy lub do ciała szklistego, cukrzycowy obrzęk plamki, trakcyjne odwarstwienie siatkówki oraz jaskra neowaskularna.

1.1. Rodzaje powikłań cukrzycy w narządzie wzroku

Powikłania cukrzycy mogą dotyczyć każdej struktury w narządzie wzroku.

Do często spotykanych powikłań cukrzycy, dotyczących narządu wzroku, należą:

- przejściowe wahania wady refrakcji będące wynikiem zmian osmotycznych soczewki, które są rezultatem hiperglikemii i powodują zmiany współczynnika załamania światła,
- zmiany morfologiczne i zaburzenia funkcji nabłonka rogówki, co jest czynnikiem predysponującym do nawracających erozji rogówki,
- dysfunkcja śródbłonka rogówki, zwiększona zmienność wielkości komórek śródbłonka (polimegatyzm) oraz jego kształtu (pleomorfizm),
- zmniejszona produkcja łez,
- przyspieszenie procesu mętnienia soczewki – szybszy rozwój zaćmy (która występuje 2-4 razy częściej u osób z cukrzycą niż u osób niechorujących na cukrzycę),
- zaburzenia akomodacji u chorych na cukrzycę – zwiększone uwodnienie soczewki oraz odkładanie się glikoproteiny w ciele rzęskowym upośledza

czynność mięśnia rzęskowego i przyspiesza początek starczowzroczności (presbyopii),

- zaburzenia dotyczące tęczówki:
 - transiluminacja tęczówki,
 - obecność wakuol z glikogenem w nabłonku barwnikowym,
 - obniżona reakcja na mydriatyki,
 - rozwój neowaskularyzacji na powierzchni tęczówki (*rubeosis iridis*),
 - progresja neowaskularyzacji na tęczówce powoduje także rozrost nowych naczyń w kącie przesączania, czemu może towarzyszyć tworzenie zrostów przednich zamykających ten kąt – konsekwencją tego procesu jest jaskra wtórna neowaskularna,
- zaburzenia widzenia barw,
- retinopatia cukrzycowa,
- neuropatie nerwów czaszkowych, które mogą powodować, np.:
 - zaburzenia odruchów źrenicznych,
 - zaburzenia ruchomości gałek ocznych w wyniku porażenia gałkoruchowych nerwów czaszkowych – nn. III, IV i VI (podwójne widzenie, zez porażenny, ból, opadnięcie powieki lub porażenie źrenicy),
 - zaburzenia czucia rogówki mogące prowadzić do jej neurotroficznych owrzodzeń,
- zwiększona częstość występowania przewlekłej jaskry otwartego kąta,
- większy wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego po miejscowym zastosowaniu leków steroidowych niż u osób niechorujących na cukrzycę,
- nawracające gradówki (torbiel gruczołu Meiboma, przewlekłe zapalenie powieki

spowodowane zablokowaniem ujść gruczołów tarczowych i gromadzeniem się wydzieliny łojowej) lub jęczmień zewnętrzny (ostre ropne gronkowcowe zapalenie mieszków włosowych i związanych z nimi gruczołów powiekowych).

1.2. Epidemiologia retinopatii cukrzycowej

W wielu krajach obserwowana jest obecnie tendencja wzrostowa zachorowalności na cukrzycę, a tym samym – wzrost częstości występowania jej powikłań. Powikłania okulistyczne cukrzycy stanowią obecnie główną przyczynę ślepoty w populacji ludzi w wieku produkcyjnym (20-65. rok życia) w krajach rozwiniętych. Ze względu na dużą częstość występowania cukrzyca stała się problemem społecznym również w Polsce.

Pogorszenie widzenia wskutek retinopatii cukrzycowej i jej powikłań, a nawet jego utrata powodują obniżenie jakości życia pacjentów i w wielu państwach stanowią znaczne obciążenie budżetu kosztami leczenia.

- U pacjentów z długotrwałą cukrzycą, niezależnie od jej typu, istnieje wysokie ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej.
- Szacuje się, że u chorych na cukrzycę występuje około 25-30-krotnie wyższe ryzyko ciężkiej utraty widzenia (definiowanej jako ostrość wzroku z najlepszą korekcją gorszą niż 1/50) niż u osób w podobnym wieku niechorujących na cukrzycę.
- Oszacowano, że w Stanach Zjednoczonych około 8% przypadków ślepoty

w rozumieniu prawnym jest spowodowane powikłaniami cukrzycy, a także że leczenie tych powikłań pochłania 15% kosztów całego systemu ochrony zdrowia w USA.

- U około 5% chorych na cukrzycę typu 2. retinopatia cukrzycowa występuje już w momencie rozpoznania cukrzycy.
- W literaturze amerykańskiej podaje się, że u blisko 23% osób spośród chorych na cukrzycę typu 2. trzy lata od rozpoznania cukrzycy jest już obecna retinopatia cukrzycowa, u 2% zaś jest to już stadium proliferacyjne.
- U ponad 60% chorych leczonych z powodu cukrzycy typu 2. dłużej niż 20 lat występuje retinopatia cukrzycowa, w przypadku osób chorujących na cukrzycę typu 1. odsetek ten jest wyższy i wynosi aż 99%.
- W miarę trwania cukrzycy rośnie również częstość występowania proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej oraz ciężkich dla narządu wzroku powikłań, które są jej skutkiem.
- W grupie chorych leczonych z powodu cukrzycy typu 2. ponad 30 lat proliferacyjna retinopatia cukrzycowa występuje u niemal 15%.

2. Czynniki ryzyka rozwoju retinopatii cukrzycowej

Do najważniejszych czynników ryzyka związanych z wystąpieniem retinopatii cukrzycowej należą: rodzaj cukrzycy (typ 1.)

i długi czas trwania cukrzycy, złe wyrównanie metaboliczne cukrzycy, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia.

Do często opisywanych czynników zwiększających ryzyko powstania retinopatii cukrzycowej należą:

- podwyższony poziom glukozy na czczo,
- nadciśnienie tętnicze,
- palenie tytoniu,
- hiperlipidemie,
- otyłość/ podwyższony wskaźnik masy ciała (ang. body mass index – BMI),
- podwyższony poziom hemoglobiny glikolowanej HbA1c,
- podwyższone stężenie mocznika i kreatyniny w surowicy,
- obniżone stężenie insuliny i peptydu-C w surowicy,
- ciąża,
- występowanie neuropatii i nefropatii,
- ostre infekcje,
- niedokrwistość, zaburzenia krzepliwości krwi,
- stres.

Niewłaściwa kontrola metaboliczna cukrzycy ma wpływ na progresję retinopatii cukrzycowej.

Również gwałtowne uzyskanie prawidłowych poziomów glikemii, u chorych z wcześniej źle kontrolowaną cukrzycą, wiąże się z ryzykiem progresji retinopatii.

Intensywna kontrola metaboliczna cukrzycy nie zapobiega całkowicie wystąpieniu retinopatii cukrzycowej, lecz może je opóźnić i zwolnić jej postęp.

W badaniach prospektywnych The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) oraz The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) stwierdzono,

że ścisła kontrola metaboliczna zmniejsza ryzyko wystąpienia retinopatii cukrzycowej i jej postępu. Porównanie z grupą kontrolną pokazało, że w grupie chorych dokładnie monitorujących stężenie glukozy w surowicy i stosujących intensywną insulinoterapię wystąpiło spowolnienie rozwoju retinopatii.

W badaniu DCCT zaobserwowano, że intensywna kontrola glikemii zmniejsza ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej o 76%, a ponadto znacząco redukuje ryzyko rozwoju neuropatii i nefropatii.

Lepsza kontrola glikemii i normalizacja poziomu HbA1c obniżają ryzyko postępu retinopatii we wszystkich grupach wiekowych w dowolnym stadium rozwoju retinopatii, nawet w późniejszych stadiach zaawansowania.

Podsumowując, intensywna kontrola metabolizmu jest korzystna, ponieważ:

- opóźnia wystąpienie objawów retinopatii cukrzycowej (ale nie chroni przed jej wystąpieniem!),
- opóźnia postęp retinopatii cukrzycowej nieproliferacyjnej,
- opóźnia szybkość przemiany retinopatii nieproliferacyjnej w proliferacyjną,
- opóźnia wystąpienie obrzęku plamki,
- opóźnia konieczność zastosowania fotokoagulacji laserowej.

Nadciśnienie tętnicze może pogłębiać zmiany wynikające z cukrzycy. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze wiąże się z pogorszeniem stanu retinopatii cukrzycowej, zwłaszcza w przypadku stadium retinopatii proliferacyjnej. Dwa badania dotyczące kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z cukrzycą, UKPDS i The Appropriate Blood

Pressure Control In Diabetes (ABCD), pokazały wysoce znaczący pozytywny wpływ ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego na progresję retinopatii cukrzycowej i pogorszenie widzenia.

Zaobserwowano ponadto, że u osób z cukrzycą typu 2. nie istnieje wartość progowa ciśnienia tętniczego, powyżej której obserwowany jest korzystny efekt jego redukcji. Oznacza to, że korzystny wpływ obniżenia ciśnienia tętniczego na występowanie retinopatii cukrzycowej występuje nawet u chorych z wartościami mieszczącymi się w granicach normy.

Obecnie stosowaną strategią leczniczą jest wczesne wykrycie retinopatii i dążenie do uzyskania optymalnej kontroli metabolicznej powodującej spowolnienie postępu retinopatii. Konieczne jest regularne kontrolowanie stanu siatkówki i odpowiednio wczesne wdrożenie terapii fotokoagulacjami laserowymi.

Na ograniczenie wczesnej wykrywalności wpływa niewystępowanie objawów okulistycznych w początkowych stadiach retinopatii cukrzycowej.

Wczesne wykrycie nieprawidłowości dotyczących siatkówki jest istotne w prewencji powikłań retinopatii cukrzycowej oraz wynikającego z niej znaczącego pogorszenia widzenia.

Częstość kontrolnych badań okulistycznych powinna zależeć od stopnia zaawansowania retinopatii cukrzycowej:

- bez objawów retinopatii – 1 raz w roku,
- początkowa retinopatia nieproliferacyjna – 2 razy w roku,
- bardziej zaawansowana retinopatia nieproliferacyjna – co 3 miesiące,
- retinopatia przedproliferacyjna – zabieg laserowy pilnie!

- retinopatia proliferacyjna – zabieg laserowy pilnie! lub witrektomia (ppVE),
- po zabiegach laserowych – 1 miesiąc po zabiegu,
- po witrektomii – indywidualnie, w zależności od stanu oka,
- u kobiet chorych na cukrzycę będących w ciąży – 1 raz w miesiącu przez cały okres ciąży i połogu,
- u kobiet chorych na cukrzycę planujących ciążę – przed zajściem w ciążę (ewentualnie wykonanie zabiegów laserowych, jeśli są wskazania),
- **u osób z niewyrównaną cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym i/ lub białkomoczem – co 3-4 miesiące (niezależnie od stopnia zaawansowania zmian na dnie oka).**

3. Rozwój retinopatii cukrzycowej

Tempo progresji zmian w retinopatii cukrzycowej jest osobniczo zmienne i różne u poszczególnych pacjentów.

U podstaw retinopatii cukrzycowej leżą mikroangiopatia oraz towarzyszące jej zaburzenia dotyczące przepływu krwi.

Zmiany, które dotyczą naczyń niewielkiego kalibru i są podstawą procesu mikroangiopatii, polegają na:

- zaniku perycytów, czyli komórek przyściennych (czego efektem jest powstawanie mikrotętniaków i przeciek z naczyń),
- pogrubieniu błony podstawnej (co prowadzi do zamykania światła naczyń),

Poziom ciężkości retinopatii cukrzycowej	Postępowanie okulistyczne
Bez widocznych objawów retinopatii	Badanie okulistyczne 1 raz w roku
Łagodna nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa (NPDR)	Badanie okulistyczne co 6-12 miesięcy
Umiarkowana nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa (NPDR)	Badanie okulistyczne co 6 miesięcy
Ciężka nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa (NPDR)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Badanie okulistyczne co 3-4 miesiące ■ AF ■ Panfotokogulacja (PFK) ■ Jeśli występuje obrzęk plamki, to najpierw grid ■ Po zakończeniu PFK częste kontrole w celu oceny inwolucji zmian, następnie co 6 miesięcy
Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa (PDR)	<ul style="list-style-type: none"> ■ ew. AF ■ PFK ■ Jeśli występuje obrzęk plamki, to najpierw grid ■ ppVE

Tabela I. Postępowanie okulistyczne z pacjentem w zależności od stopnia zaawansowania retinopatii cukrzycowej wg podziału The American Academy of Ophthalmology.

■ upośledzeniu szczelności śródbłonka (co prowadzi do przecieku z naczyń).

Ponadto dochodzi do następujących zaburzeń hematologicznych:

- wzmożenia agregacji erytrocytów i trombocytów,
- upośledzenia procesu fibrynolizy,
- zaburzenia lepkości osocza,
- obniżenia elastyczności erytrocytów i leukocytów,
- ułatwienia adhezji krwinek do ścian naczyń.

Wymienione powyżej zmiany dotyczące przepływu krwi skutkują upośledzeniem perfuzji w naczyniach włosowatych siatkówki, czego konsekwencją są niedokrwienie i przewlekłe niedotlenienie siatkówki.

Fizjologicznie między krwią a siatkówką istnieje bariera naczyniowa tworzona przez ścisłe połączenia komórek śródbłonka. Prawidłowe włóściki otoczone są przez perycyty, które pełnią funkcję podporową ścian naczyń i współtworzą barierę krew-siatkówka. W prawidłowym łożysku naczyniowym występuje równomierna dystrybucja perycytów, a ich liczba odpowiada liczbie komórek śródbłonka.

Jedną z najwcześniejszych zmian, zachodzących pod wpływem hiperglikemii, jest apoptoza perycytów prowadząca do znacznego zmniejszenia ich liczby. W rezultacie dochodzi do zaburzenia mikrokrążenia, uszkodzenia komórek śródbłonka i ich utraty, co prowadzi do powstania kapilar bezkomórkowych.

Konsekwencją tego procesu jest osłabienie ścian naczyń prowadzące do ich rozdzęcia i rozwoju mikronaczyń (inaczej mikroaneuryzmatów, mikrotętniaków).

Dochodzi przy tym do zamykania światła tętniczek przedwłośniczkowych oraz zwiększenia przepuszczalności ścian drobnych naczyń, co prowadzi do przerwania bariery krew-siatkówka i przecieku z tych naczyń.

Na skutek tego powstają ogniska przesięku płynu, które są odpowiedzialne za powstanie obrzęku siatkówki, m.in. rozlanego lub torbielowatego obrzęku plamki.

Długo utrzymujące się obszary obrzęku siatkówki prowadzą do tworzenia się wyśięków twardych, czyli ognisk akumulacji lipidów, glikoprotein osocza, lipoprotein i makrofagów obciążonych lipidami. Uszkodzenie ścian drobnych naczyń oraz pęknięcie mikrotętniaków powodują przedostawanie się elementów morfotycznych krwi do tkanki, co skutkuje powstaniem ognisk krwotocznych.

Wygląd ognisk krwotocznych i ich kształt wynikają z ich umiejscowienia w określonej warstwie siatkówki – krwotoki śródsiatkówek o kształcie plamkowatym umiejscowione są w warstwie jądrzastej wewnętrznej oraz warstwie spłotowatej zewnętrznej, natomiast krwotoki o kształcie płomykowatym są położone w warstwie włókien nerwowych siatkówki.

Jedną z innych wczesnych zmian w retinopatii cukrzycowej jest pogrubienie błony podstawnej kapilar oraz proliferacja komórek śródbłonka naczyń. Zmiany te prowadzą do zamykania światła drobnych naczyń krwionośnych siatkówki. Zjawisko to współistnieje z zaburzeniami hematologicznymi polegającymi na obniżeniu elastyczności krwinek czerwonych i zwiększeniu ich agregacji, wzmożeniu agregacji płytek i ułatwionej adhezji krwinek do ścian

naczyń. Skutkuje to upośledzeniem perfuzji w naczyniach włosowatych siatkówki, czego konsekwencją jest niedokrwienie i przewlekłe niedotlenienie siatkówki.

Zamykanie się coraz większej liczby włosniczek prowadzi do powstania anastomoz tętniczo-żylnych, tzw. śródsiatkówkowych nieprawidłowości drobnonaczyniowych (ang. intraretinal microvascular abnormalities – IRMA), oraz powstania stref braku perfuzji w siatkówce. IRMA są wynikiem proliferacji komórek śródbłonka naczyń, które tworzą kanały naczyniowe przebiegające w obszarze upośledzonej perfuzji włosniczkowej. Duża liczba IRMA wskazuje na zaawansowane stadium retinopatii nieproliferacyjnej i często poprzedza rozwój patologicznych naczyń.

Innym wskaźnikiem niedotlenienia siatkówki są zaburzenia kalibru naczyń żylnych. Mogą to być rozszerzenia żyłne, „paciorowatość” naczyń żylnych (ang. venous beading) oraz formowanie się pętli żylnych (pętla Ω). Bardzo często zmiany te przylegają do obszarów niedokrwienia siatkówki.

W dalszym etapie w obszarze niedotlenionej siatkówki dochodzi do produkcji substancji wazoproliferacyjnych odpowiedzialnych za pojawienie się nowych naczyń. Nowe naczynia mogą powstawać na powierzchni tarczy nerwu wzrokowego, mogą wrastać do ciała szklistego, mogą też wywodzić się z naczyń siatkówki położonych poza obszarem tarczy, najczęściej w pobliżu łuków naczyniowych. Do tworzenia nowych naczyń może dochodzić również w obrębie tęczęwki (*rubeosis iridis*) oraz kąta przesączania, co prowadzi do rozwoju wtórnej jaskry neowaskularnej.

Tworzeniu nowych naczyń może towarzyszyć rozplem fibroblastów oraz komórek gleju, co powoduje powstanie nasiatekówek błon włókniasto-naczyniowych.

4. Podstawy patogenety retinopatii cukrzycowej

U podłoża powikłań naczyniowych cukrzycy w narządzie wzroku leży hiperglikemia. Rezultatem przewlekłej hiperglikemii jest uaktywnienie kilku patologicznych wzajemnie na siebie wpływających zjawisk, takich jak np.:

- **aktywacja kinazy białkowej C** – w wyniku działania hiperglikemii dochodzi do aktywacji głównie izoformy PKC- β , która m.in. reguluje wydzielanie szeregu czynników wpływających na wzrost komórek i ich proliferację, a także wpływa na syntezę białek macierzy pozakomórkowej oraz inhibitora aktywatora plazminogenu;
- **szlak poliolowy** – powoduje wzmożone wytwarzanie wolnych rodników, zwiększoną produkcję diacyloglicerolu (DAG) i prostacyklin (co aktywuje kinazę białkową C) i jednocześnie hamuje utlenianie kwasów tłuszczowych, produkcję NO i proces naprawy DNA;
- **nienenzymatyczna glikozylacja białek** – prowadzi m.in. do gromadzenia końcowych produktów glikozylacji (ang. advanced glycation end-products – AGEs). AGEs powstają w warunkach hiperglikemii, wywołują zmiany patolo-

giczne w różny sposób, np: prowadzą do zmiany funkcji białek wewnątrzkomórkowych, zaburzają funkcję macierzy pozakomórkowej, a także pośrednio wpływają na wydzielanie określonych cytokin i wolnych rodników, ponadto mogą upośledzać aktywność enzymów, zaburzać wiązanie cząsteczek regulatorowych i wpływać na podatność białek na działanie enzymów proteolitycznych.

Nadmierna produkcja AGEs jest biochemicznym ogniwem łączącym cukrzycę z jej powikłaniami naczyniowymi. AGEs są produkowane w warunkach hiperglikemii i wywierają różnoraki wpływ, np: prowadzą do zmiany funkcji białek wewnątrzkomórkowych, zaburzają funkcję macierzy pozakomórkowej, upośledzają aktywność niektórych enzymów, zaburzają wiązanie cząsteczek regulatorowych, wpływają na podatność białek na działanie enzymów proteolitycznych, zwiększają adhezję leukocytów do komórek śródbłonka (leukostazę), a także pośrednio wpływają na wzrost wydzielania określonych cytokin i wolnych rodników;

- **stres oksydacyjny** – wzrost stężenia glukozy przyczynia się do powstania wolnych rodników, a ponadto w przypadku występowania cukrzycy dochodzi do znaczącego zmniejszenia aktywności dysmutazy nadtlenkowej i katalazy – enzymów o działaniu antyoksydacyjnym.

W oku zdrowego dorosłego człowieka komórki śródbłonka naczyń są mitotycznie nieaktywne. Do powstania neowaskularyzacji dochodzi na skutek zaburzenia równowagi między czynnikami proangiogennymi

a angiostatycznymi, co jest rezultatem niedokrwienia siatkówki.

Proces angiogenezy jest rezultatem złożonych interakcji między czynnikami wywierającymi wpływ stymulujący lub hamujący na różnicowanie, proliferację, migrację oraz dojrzewanie komórek śródbłonka.

Patologiczna angiogeneza jest elementem wspólnym dla szeregu poważnych chorób okulistycznych, takich jak np: zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ang. Age-Related Macular Degeneration – AMD), jaskra neowaskularna, neowaskularyzacja rogówki, retinopatia wcześniaków, guzy wewnątrzgałkowe, retinopatia cukrzycowa, retinopatia w niedokrwistości sierpowatokrwiinkowej, zakrzep żyły środkowej siatkówki oraz niektóre procesy zapalne.

Angiogeneza jest procesem, w którym biorą udział komórki śródbłonka i perycyty, a na który wpływa wiele czynników o działaniu pobudzającym i hamującym oraz szereg substancji macierzy zewnątrzkomórkowej.

Do dzisiaj zidentyfikowano szereg czynników wzrostu dla komórek śródbłonka:

- VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (ang. vascular endothelial growth factor) – najważniejszy czynnik wazoproliferacyjny,
- HGF – czynnik wzrostu hepatocytów (ang. hepatocyte growth factor),
- PlGF – łożyskowy czynnik wzrostu (ang. placental growth factor),
- IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor),
- PD-ECGF – płytkopochodny czynnik wzrostu śródbłonka (ang. platelet-derived endothelial cell growth factor).

VEGF – jest najważniejszym czynnikiem wazoproliferacyjnym, odgrywa główną rolę w patogenezie proliferacji naczyń, produkowany jest na obszarze niedotlenionej siatkówki (ekspresja genu VEGF jest indukowana głównie przez hipoksję). Czynnikiem odgrywa istotną rolę podczas rozwoju komórek śródbłonka i ich różnicowania – zarówno naczyń krwionośnych, jak i limfatycznych. Rodzina VEGF to VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D i VEGF-E oraz łożyskowy czynnik wzrostu (PlGF). VEGF-A reprezentuje główny czynnik kaskady angiogennej w patologii oka. Istnieją 4 podstawowe aktywne izoformy VEGF-A, które różnią się między sobą liczbą aminokwasów (206, 189, 165, 121). Ponadto odkryto również kilka innych dodatkowych izoform o mniejszym znaczeniu oraz biologicznie aktywne izoformy będące produktem rozszczepienia plazminy, np. VEGF-A 110. Odgrywają one istotną rolę w tworzeniu nowych naczyń krwionośnych i zwiększeniu przepuszczalności naczyń, czyli w procesie angiogenezy oraz w inicjacji procesu zapalnego. Izoformy VEGF powstają na bazie jednego genu i różnią się zdolnością wiązania heparyny i siarczanu heparanu. Z różnego powinowactwa do heparyny wynika różne rozmieszczenie izoform – izoformy dłuższe wiążą się lepiej z heparyną i są obecne w macierzy pozakomórkowej i w błonach komórkowych, izoformy krótsze zaś obecne są w płynach ustrojowych.

U osób zdrowych czynnik VEGF nie występuje w narządzie wzroku lub są obecne jego śladowe ilości w komórkach śródbłonka naczyń siatkówki i naczyńki, w nabłonku barwnikowym oraz w leukocytach

wewnątrznaczyniowych siatkówki i naczyńki. Natomiast w oku pacjenta chorego na cukrzycę stwierdza się znacznie większe stężenie tej cytokiny, przy czym dotyczy to również osób bez retinopatii cukrzycowej. W siatkówce zwiększone ilości VEGF występują wówczas w komórkach śródbłonka, ścianach naczyń siatkówki i w przestrzeniach okołonaczyniowych, a także w komórkach zwojowych, warstwie jądrazstej wewnętrznej i komórkach Müllera. W obrębie naczyńki duże ilości VEGF w przebiegu cukrzycy są obecne w obrębie śródbłonka choriokapilar, śródbłonka naczyń patologicznych i migrujących komórek nabłonka barwnikowego. U pacjentów z cukrzycą ta cytokina jest również obecna w wewnątrzgałkowym odcinku nerwu II, w ciele szklistym i cieczy wodnistej.

VEGF wywiera m.in. następujące działania:

- reguluje aktywność metaboliczną,
- wzmacnia przepuszczalność naczyń,
- wywołuje rozszerzenie naczyń w sposób zależny od dawki,
- promuje migrację i proliferację komórek,
- wywiera działanie mitogenne,
- hamuje apoptozę,
- nasila aktywację kinazy białkowej C,
- wywołuje produkcję proteaz rozkładających błony podstawne (m.in. indukuje ekspresję aktywatorów plazminogenu),
- pobudza ekspresję cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 oraz ICAM-1,
- wywołuje ekspresję integryn,
- zwiększa adhezję leukocytów do ścian naczyń i nasila leukostazę,
- pobudza chemotaksję monocytów oraz indukuje formowanie kolonii przez ko-

mórki progenitorowe granulocytów-makrofagów,

- hamuje dojrzewanie komórek prezentujących antygen (APC), jak np. komórki dendrytyczne,
- odpowiada za prawidłowy rozwój układu krwionośnego w życiu płodowym.

Wpływ pobudzający na angiogenezę mają także: angiopoetyna 1, integryny, kadheryna, transformujący czynnik wzrostu alfa oraz beta (ang. transforming growth factor – TGF- α , TGF- β), czynnik martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor – TNF- α), angiogenina, metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (ang. matrix metalloproteinases – MMPs), interleukiny (IL-6, IL-8) oraz inne czynniki.

5. Podział retinopatii cukrzycowej i jej cechy kliniczne

Klinicznie retinopatię cukrzycową dzieli się na stadia, takie jak:

- retinopatia nieproliferacyjna (prosta) – NPDR (ang. non-proliferative diabetic retinopathy) określana także jako background retinopathy,
- retinopatia przedproliferacyjna (która stanowi stadium retinopatii nieproliferacyjnej) – PPDR (ang. pre-proliferative diabetic retinopathy),
- retinopatia proliferacyjna – PDR (ang. proliferative diabetic retinopathy).

Poziom ciężkości retinopatii cukrzycowej	Objawy obserwowane na dnie oka
1° – bez widocznych objawów retinopatii	Bez zmian cukrzycowych
2° – łagodna nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa	Tylko mikrotętniaki
3° – umiarkowana nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa	Więcej niż mikrotętniaki, ale mniej niż 4°
4° – ciężka nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa	Jeden lub więcej z poniżej wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> ■ śródsiatkówkowe wybroczyny (>20) w każdym z 4 kwadrantów, ■ paciorkowatość naczyń żylnych w 2 lub > kwadrantach, ■ IRMA w 1 lub > kwadrantach, ■ żadnych cech 5°
5° – proliferacyjna retinopatia cukrzycowa	Jeden lub więcej z poniżej wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> ■ neowaskularyzacja, ■ wylew krwi przedsiatkówkowy do ciała szklanego

Tabela II. Skala ciężkości retinopatii cukrzycowej wg The American Academy of Ophthalmology.

5.1. Retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna (NPDR)

Początkowe stadium retinopatii cukrzycowej na ogół przebiega bezobjawowo, ostrość wzroku jest najczęściej niezmienną. W retinopatii cukrzycowej można zaobserwować zarówno zaburzenia funkcjonalne, m.in. zaburzenia przepływu krwi w siatkówce i załamanie bariery krew-siatkówka, jak i zmiany morfologiczne.

Do zmian morfologicznych obecnych w stadium NPDR zaliczamy:

- mikrotętniaki,
- wysięki twarde, które tworzą skupiska zlokalizowane najczęściej w tylnym biegunie,
- obrzęk siatkówki,
- drobne krwotoki śródsiatkówkowe – jeśli krwotoki te są położone w głębszych warstwach siatkówki (np. w warstwie jądrazstej zewnętrznej lub spłotowatej zewnętrznej), mają kształt okrągły lub owalny, natomiast krwotoki położone w warstwach powierzchniowych (w warstwie włókien nerwowych) przyjmują kształt wydłużony, „płomykowaty”.

Mikrotętniaki (obecne w warstwie jądrazstej wewnętrznej) są pierwszymi zmianami uchwytymi w badaniu oftalmoskopowym, do pierwszych zmian widocznych w badaniach histopatologicznych należy przede wszystkim zanik perycytów, później można zaobserwować pogrubienie błon podstawnych drobnych naczyń.

W stadium NPDR pacjenci nie wymagają leczenia okulistycznego, jednak w celu oceny progresji zmian siatkówki konieczne są

regularne kontrole okulistyczne (przynajmniej raz w roku).

5.2. Retinopatia cukrzycowa przedproliferacyjna (PPDR)

Mianem retinopatii przedproliferacyjnej określane są zmiany nieproliferacyjne, które predysponują do rozwoju retinopatii proliferacyjnej.

Zmiany obecne w stadium przedproliferacyjnym są rezultatem istnienia obszarów braku przepływu włósniczkowego, niedokrwienia i niedotlenienia siatkówki.

Do zmian tych należą:

- „kłębki/ ogniska waty” – ogniska zaburzonego przepływu aksoplazmy i zaburzonego krążenia włósniczkowego w warstwie włókien nerwowych,
- śródsiatkówkowe nieprawidłowości drobnonaczyniowe (IRMA), które przylegają do obszarów braku perfuzji włósniczkowej,
- nieprawidłowości dotyczące naczyń tętnicznych, jak np.: zwężenie tętniczek czy objaw „srebrnego drutu”,
- nieprawidłowości dotyczące naczyń żylnych, takie jak: poszerzenie światła, „paciorkowate” rozszerzenia żył oraz pętle żyłne Ω , które powstają najczęściej w pobliżu obszarów zaburzonej perfuzji włósniczkowej,
- krwotoki śródsiatkówkowe zlokalizowane w środkowych warstwach siatkówki.

Uważa się, że zarówno powstanie neowaskularyzacji, jak i poprzedzające je powstanie IRMA są zależne od wytwarzania czynników angiogennych w obszarze niedotlenionej siatkówki.

W badaniu ETDRS (The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) stwierdzono, że występowanie licznych krwotoków śródsiatkówkowych, rozszerzeń i pętli żylnych, obszarów zaburzonego krążenia włósniczkowego oraz przecieków z naczyń świadczy o istnieniu podwyższonego ryzyka rozwoju retinopatii proliferacyjnej.

Ponadto w zidentyfikowaniu chorych z wysokim ryzykiem progresji retinopatii do stadium proliferacyjnego pomaga **reguła 4:2:1**:

- występowanie rozszanych krwotoków śródsiatkówkowych i mikrołętniaków w 4 kwadrantach,
- „paciorkowate” rozdęcia naczyń żylnych (ang. venous beading) obecne w co najmniej 2 kwadrantach,
- IRMA obecne w co najmniej 1 kwadrancie.

Stwierdzono, że u 15% chorych z NPDR, którzy spełniają kryteria reguły 4:2:1, w ciągu roku rozwinię się stadium proliferacyjne retinopatii.

Ze względu na wysokie ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej pacjenci ze stadium przedproliferacyjnym wymagają dokładnych i częstych kontroli okulistycznych.

5.3. Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna (PDR)

PDR występuje u około 5-10% chorych na cukrzycę.

Głównymi objawami proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej są:

- proliferacje naczyniowe,

- proliferacje włókniste, które zwiększają ryzyko trakcyjnego odwarstwienia siatkówki,

- krwotoki do ciała szklistego i krwotoki przedsiatkówkowe.

Nowe patologiczne naczynia powstają w wyniku proliferacji śródbłonka naczyń żylnych. Mogą się one wywodzić z naczyń tarczy nerwu wzrokowego, z naczyń siatkówkowych poza tarczą, mogą także proliferować na powierzchni odłączonego ciała szklistego, w tęczęwce (*rubeosis iridis*) oraz w kącie przesączania.

Gdy dojdzie do powstania bodźca powodującego tworzenie nowych naczyń, rosną one wzdłuż obszarów o najmniejszym oporze. Gdy powstają na tarczy nerwu wzrokowego lub w odległości 1 średnicy tarczy od niej, określane są mianem NVD (ang. New Vessels on the Disc), gdy zaś odległość ta przekracza średnicę 1 tarczy, zmiany te noszą nazwę NVE (ang. New Vessels Elsewhere).

NVE najczęściej powstają w pobliżu obszarów braku krążenia włósniczkowego wyrażonego obecnością „kłębków waty” i rozprzestrzeniają się w kierunku obszarów zaburzonej perfuzji włósniczkowej siatkówki. Mogą one również się tworzyć na „rusztowaniu”, które stanowi tylna powierzchnia ciała szklistego.

Rozplemowi naczyniowemu mogą towarzyszyć: proliferacja fibroblastów i komórek gleju oraz wystąpienie krwotoków przedsiatkówkowych i/ lub krwotoków do ciała szklistego. Proliferacja tkanki włóknistej często zachodzi na „rusztowaniu” z ciała szklistego, co powoduje silne przyleganie do niego tkanki włóknistej. W mia-

rę rozwoju PDR dochodzi do zwiększenia udziału komponenty włóknistej w błonach proliferacyjnych. Występowanie proliferacji naczyńowych z intensywną komponentą włóknistą zwiększa ryzyko trakcyjnego odwarstwienia siatkówki.

Cechy wysokiego ryzyka wystąpienia dalszych powikłań (czyli utraty wzroku do poziomu lppo z 1 metra – 1/50) (tzw. „retinopatia wysokiego ryzyka”):

- obecność patologicznych naczyń,
- lokalizacja nowych naczyń na tarczy (NVD),
- rozmiar nowych naczyń
 - NVD $\geq 1/3$ DD
 - NVE $\geq 1/2$ DD
 - NVD + NVE
- obecność krwotoku przedsiatkówkowego lub do ciała szklistego.

Pacjenci z PDR wymagają natychmiastowego wykonania fotokoagulacji laserowych.

5.4. Makulopatia cukrzycowa

Ze względu na fakt, że plamka jest najważniejszym czynnościowo obszarem siatkówki, makulopatia cukrzycowa jest zaburzeniem wyróżnionym w klasyfikacji retinopatii cukrzycowej. Jest to jedyny obszar siatkówki zdolny osiągnąć ostrość wzroku równą 5/5.

Makulopatia może wystąpić w dowolnym stadium retinopatii cukrzycowej, powodując poważne obniżenie ostrości wzroku. Makulopatia cukrzycowa jest najczęstszą przyczyną utraty wzroku u chorych na cukrzycę.

Wyróżniane są trzy typy makulopatii cukrzycowej:

- makulopatia obrzękowa (cukrzycowy obrzęk plamki, ang. diabetic macular edema – DME – ogniskowy lub rozlany), w tym obecność wysięków twardych i torbielowaty obrzęk plamki,
- makulopatia niedokrwienna,
- makulopatia o charakterze mieszanym (obrzękowo-niedokrwiennym).

W piśmiennictwie można także znaleźć doniesienia o występowaniu zmian patologicznych nabłonka barwnikowego (ang. pigment epitheliopathy).

Obrzęk plamki może być ograniczony (ogniskowy) lub rozlany, może też współistnieć ze zmianami torbielowatymi. Poza-komórkowe nagromadzenie płynu w większości tkanek jest dość dobrze tolerowane, jednakże w siatkówce powoduje ono zaburzenia jej funkcji. Cukrzycowy obrzęk plamki może pojawić się w każdym stadium retinopatii i może być przyczyną znacznego upośledzenia ostrości wzroku. Spadek ostrości widzenia z nim związany może być dominującym objawem trwającej od długiego czasu niezdiagnozowanej cukrzycy typu 2.

Obecność obszarów braku perfuzji naczyniowej w okolicy dołka (z poszerzeniem strefy beznacyniowej plamki (ang. foveal avascular zone – FAZ), czyli makulopatia niedokrwienna, stanowi cechę niekorzystną rokowniczo.

5.5. Klinicznie znamieny obrzęk plamki

W celach terapeutycznych wprowadzono pojęcie klinicznie znamienego obrzęku

plamki (ang. clinically significant macular edema – CSME). Klinicznie znamieny obrzęk plamki jest diagnozowany na podstawie występowania przynajmniej jednego z następujących objawów:

- obrzęku siatkówki w obszarze 500 μm od centrum dołka,
- wysięków twardych zlokalizowanych w odległości mniejszej niż 500 μm od dołka, z towarzyszącym zgrubieniem (czyli obrzękiem) przyległej siatkówki,
- obrzęku siatkówki zajmującego obszar przynajmniej jednej średnicy tarczy nerwu wzrokowego (około 1500 μm), jeśli któraś z jego części leży w odległości mniejszej niż średnica jednej tarczy nerwu wzrokowego od centrum dołka.

Istnienie CSME jest wskazaniem do laseroterapii, nawet przy dobrej ostrości wzroku, stwierdzono bowiem, że zastosowanie fotokoagulacji laserowych siatkówki w dłuższym okresie obserwacji zmniejsza ryzyko utraty wzroku o 50%.

5.6. Zaawansowana retinopatia cukrzycowa i jej powikłania

U chorych nieleczonych fotokoagulacjami laserowymi lub leczonych nieskutecznie mogą wystąpić ciężkie powikłania retinopatii cukrzycowej.

Do najpoważniejszych powikłań retinopatii cukrzycowej należą:

- krwotok – do ciała szklistego, który może na dalszym etapie ulec organizacji, lub przedsiatkówkowy,
- trakcyjne odwarstwienie siatkówki spowodowane postępującym obkurczeniem się błon włóknisto-naczyniowych,

- nieprzezroczyste błony tworzące się na tylnej powierzchni odłączonego ciała szklistego,

- *rubeosis iridis* oraz wtórna jaskra neowaskularna.

Retinopatia proliferacyjna powodując krwotoki do ciała szklistego lub trakcyjne odwarstwienie siatkówki, znacznie upośledza widzenie.

Bezpośrednią przyczyną krwotoku do ciała szklistego bywa intensywny wysięk fizyczny lub uraz, choć często krwotoki te występują bez uchwytnej przyczyny.

Ocenia się, że od 62% do 83% krwotoków do ciała szklistego powstaje podczas snu. Krwotoki mogą wchłonąć się samoistnie, jednak może też dojść do ich organizacji i utworzenia błony.

Trakcyjne odwarstwienie siatkówki jest najważniejszą przyczyną ciężkiego upośledzenia widzenia w zaawansowanej retinopatii proliferacyjnej. Jest ono spowodowane istnieniem obszarów silnego przylegania ciała szklistego do proliferacyjnych błon włóknisto-naczyniowych, co przy stopniowym obkurczaniu się ciała szklistego powoduje trakcje przednio-tylne oraz mostkowe.

Trakcje szkliskowe, w połączeniu z obkurczaniem błon proliferacyjnych, mogą prowadzić również do powstania otworów siatkówki i odwarstwienia siatkówki o połączonej etiologii trakcyjno-przedarciowej.

Błony włóknisto-naczyniowe o znacznym zaawansowaniu mogą również przesłaniać tylny biegun i plamkę, powodując obniżenie ostrości wzroku bez odwarstwienia siatkówki.

Prolifercje naczyniowe mogą się tworzyć w obrębie siatkówki, mogą również

penetrować do ciała szklistego. Nowe naczynia mogą także powstawać na tęczęwce (*rubeosis iridis*) oraz w kącie przesączania, powodując wtórną jaskrę neowaskularną.

6. Diagnostyka retinopatii cukrzycowej

Badanie okulistyczne w kierunku retinopatii stanowi zasadniczy element okresowych badań kontrolnych, które powinny być przeprowadzane u wszystkich osób chorujących na cukrzycę. Wczesne wykrycie zmian cukrzycowych w siatkówce oka jest podstawą zapobiegania retinopatii cukrzycowej i cukrzycowemu obrzękowi plamki. Regularne badania kontrolne i wczesne leczenie retinopatii cukrzycowej i/ lub cukrzycowego obrzęku plamki potencjalnie mogą zabezpieczyć na lata ostrość widzenia przed nieodwracalnym pogorszeniem.

6.1. Wywiad

- a. dane dotyczące choroby podstawowej:
 - rodzaj cukrzycy i czas jej trwania,
 - wskaźniki wyrównania cukrzycy (glikemia, HbA_{1c}),
 - insulina (od kiedy jest stosowana i ile razy dziennie),
 - b. wiek pacjenta,
 - c. pogorszenie ostrości widzenia:
 - jedno- lub obuocznie,
 - do dali, do bliży,
 - d. choroby i czynniki towarzyszące:
 - nadciśnienie tętnicze,
 - choroba niedokrwienna serca,
 - uogólniona miażdżycza,
 - dyslipidemie,
 - choroby nerek (niewydolność nerek, dializy),
- zniekształcenie widzenia (metamorfopsje) – obrzęk plamki,
 - podwójne widzenie,
 - początek zaburzeń widzenia:
 - nagły, z pojawieniem się mętów, czarnych/ czerwonych nitek i pajęczyn, które poruszają się zgodnie z ruchem gałki ocznej (krwawienie do ciała szklistego lub tylne odłączenie ciała szklistego),
 - szybko postępujący, z uczuciem „unoszącej się kurtyny” (odwarstwienie siatkówki),
 - postępujący w ciągu kilku miesięcy (zaćma będąca rezultatem osmotycznego przewodnienia soczewki – przejście glukozy w sorbitol),
 - stopniowe pogorszenie widzenia do bliży – presbyopia,
 - przemijające zaburzenia refrakcji (niskiego stopnia krótkowzroczność – wzrost mocy łamiącej soczewki) poprzedzone kilkudniowym okresem wahań poziomów glikemii i/ lub zmianą sposobu leczenia (np. włączeniem insulinoaterapii), ustępujące samoistnie w różnych odstępach czasu, mogące powodować fałszywą poprawę ostrości wzroku do bliży.

- zwiększona aktywność płytek i hiperfibrinogenemia,
- niedokrwistość,
- ostre infekcje,
- otyłość,
- ciąża,
- stres,
- palenie tytoniu,
- zmiana sposobu leczenia (wprowadzenie lub modyfikacja insulinoterapii).

6.2. Badanie ostrości wzroku

- a. do dali,
- b. do bliży.

Ostrość wzroku należy oceniać podczas każdej wizyty kontrolnej, ponieważ jej pogorszenie może stanowić jedyny – uchwyt – w rutynowym badaniu klinicznym – objaw wskazujący na obrzęk plamki.

6.3. Badanie w lampie szczelinowej przedniego odcinka gałki ocznej oraz soczewki

- spojówka: wylewy,
- powieki: nawracające zapalenia brzegów powiek, gradówki, jęczmienię, ropne zmiany skóry powiek,
- porażenia mięśni gałkoruchowych (zaburzenia ruchomości gałek ocznych, zez porażenny, opadnięcie powieki, porażenia źrenicy)
- rogówka: spadek czucia (większa podatność na urazy),
- deformacje źrenicy, porażenie źrenicy,

- patologiczne naczynia przy zwieraczu źrenicy i na obwodzie tęczówki (*rubeosis iridis*),
- zaćma, która jest drugim po retinopatii powikłaniem cukrzycy, może powodować znaczne obniżenie ostrości wzroku i utrudniać wgląd na dno oka; operacja zaćmy u pacjenta z retinopatią cukrzycową umożliwia wizualizację dna oka i tym samym dokładną diagnostykę w angiografii fluoresceinowej oraz wykonanie fotokoagulacji laserowych,
- zaćma korowa w postaci „płatków śniegu” w źle kontrolowanej cukrzycy u młodych może rozwinąć się w krótkim czasie i cofnąć po uregulowaniu poziomu cukru.

6.4. Pomiar ciśnienia śródgałkowego

- jaskra wtórna!

6.5. Badanie oftalmoskopowe siatkówki

- oftalmoskopia bezpośrednia,
- oftalmoskopia pośrednia:
 - trójlustro Goldmanna,
 - soczewki Volka,
 - wziernik obuoczny.
 Poszukiwane zmiany:
 - mikrotętniaki,
 - wysięki twarde,
 - wybroczyny,
 - obrzęk plamki,

- zamknięcie naczyń obwodowych,
- „ogniska/ kłębki waty”,
- śródsiatkówkowe nieprawidłowości drobnonaczyniowe (IRMA),
- paciorkowato rozszerzone naczynia żyłne,
- pętle żyłne (objaw Ω),
- NVD i/ lub NVE,
- wylewy krwi przedsiatkówkowe,
- wylewy krwi do ciała szklanego,
- błony proliferacyjne,
- odwarstwienie siatkówki.

6.6. Ultrasonografia w prezentacji B

Metoda badania nieinwazyjna, nieszkodliwa dla zdrowia pacjenta, z możliwością wielokrotnych powtórzeń oraz dająca wyniki w czasie rzeczywistym, czyli zgodnym z fizjologiczną ruchomością badanego oka lub oczodołu.

U osób chorujących na cukrzycę służy ona do oceny:

- struktury ciała szklanego (zmętnienia, zwyrodnienia, częściowe lub całkowite odłączenie ciała szklanego, wylewy krwi),
- relacji między ciałem szklanym a siatkówką (przedsiatkówkowe błony proliferacyjne, trakcje szkliskowo-siatkówkowe),
- obrzęku siatkówki,
- odwarstwienia/ rozwarstwienia siatkówki.

Nieoceniona metoda w przypadku nieprzeziernych ośrodków optycznych oka (bielmo rogówki, wylew krwi lub wysięk ropny w komorze przedniej/ ciele szkli-

stym, zmętniała soczewka) lub bardzo wąskiej źrenicy.

6.7. Fotografia barwna dna oka

Zalety:

- metoda prosta,
- bezbolesna,
- pozwala na ocenę ewolucji zmian i skuteczności leczenia, umożliwia trwałą dokumentację obrazu chorobowego.

Wady:

- jeden lub dwa obrazy siatkówki są niewystarczające, aby ocena była wiarygodna (nie obejmują bowiem okolicy równika gałki) – wskazane jest wykonywanie zdjęć w obszarze 7 pól, najlepiej metodą stereoskopową,
- trudności w ocenie obrzęku plamki,
- nie można ocenić stopnia niedokrwienia i obszaru, jaki obejmuje,
- nie zawsze pozwala na wykrycie nowych naczyń,
- rozpoznanie retinopatii często wymaga dodatkowo potwierdzenia w angiografii,
- konieczność rozszerzenia źrenic.

Obecnie wprowadza się do użycia techniki opierające się na fotografii dna oka wykonanej kamerami cyfrowymi przez nieposzerzoną źrenicę, co daje możliwość elektronicznego przesyłania obrazów i danych do ośrodków o dużym doświadczeniu klinicznym (tzw. reading center) w celu konsultacji.

W przypadku braku minimalnych zmian w siatkówce lub ich obecności, także wobec stabilizacji objawów retinopatii cukrzycowej wykonywanie fotografii dna oka nie jest konieczne.

6.8. Angiografia fluoresceinowa

Polega na wykonaniu serii zdjęć dna oka po podaniu dożylnym substancji o właściwościach fluorescencyjnych (fluoresceiny). Daje możliwość oceny kształtu naczyń krwionośnych siatkówki i ich przebiegu oraz w mniejszym stopniu – naczyńówki, przepuszczalności ścian tych naczyń, szybkości przepływu krwi i wykrycia procesów chorobowych plamki.

Wskazania:

- ocena zmian charakterystycznych dla retinopatii cukrzycowej (często niewidocznych podczas badania oftalmoskopowego),
- diagnostyka makulopatii cukrzycowej,
- ocena wskazań do leczenia fotokoagulacjami laserowymi,
- ocena skuteczności laseroterapii,
- wyjaśnienie przyczyny nieuzasadnionego pogorszenia ostrości wzroku.

Uwagi:

- pierwsze badanie wykonuje się w celu oceny stadium retinopatii cukrzycowej, najczęściej wtedy, gdy obraz dna oka w badaniu oftalmoskopowym nie współgra z rzeczywistym stadium zaawansowania retinopatii cukrzycowej, albo wówczas, gdy pacjent choruje na cukrzycę wiele lat, a jednocześnie brakuje cech retinopatii cukrzycowej na dnie oka,
- kolejne badania wykonujemy w zależności od stanu oftalmoskopowego siatkówki.

Technika badania:

1. zdjęcie kolorowe dna oka,
2. zdjęcie w świetle beczcerwiennym, tzn. zdjęcie dna oka wykonane z włączonym

zielonym filtrem odcinającym, przed iniekcją fluoresceiny,

3. podanie 5 ml 10% fluoresceiny do żyły łokciowej (iniekcja barwnika 2-5 sekund, czas „ramię-oko” 10-12 sekund),
4. między 5. sekundą a 25. sekundą od momentu podania wykonuje się serię zdjęć co około 1 sekundę,
5. u pacjenta z cukrzycą oprócz zdjęć bieguna tylnego i tarczy należy wykonać zdjęcia siatkówki obwodowej we wszystkich kwadrantach.

Po podaniu dożylnym fluoresceiny kolejne fazy dystrybucji barwnika są rejestrowane za pomocą czarno-białych fotografii:

- 1. faza I przedtętnicza** (wypełnienie żyłowa naczyniówki) – 0,5-1,0 sekundy,
- 2. faza II tętnicza** (wypełnienie tętnic siatkówki bez naczyń włosowatych) – 1-2 sekundy,
- 3. faza III tętniczno-żylna (włośniczkowa)**, czyli wypełnienie tętnic siatkówki, naczyń włosowatych i wczesny warstwowy przepływ w żyłach) – 2 sekundy,
- 4. faza IV żylna** – wczesna pośrednia (prawie całkowite wypełnienie żył) i późna (całkowite wypełnienie żył i zmniejszenie fluorescencji tętnic siatkówki),
- 5. faza recyrkulacji barwnika** – 30 sekund od początku fazy tętnicznej,
- 6. faza późna** – 10 minut od iniekcji.

Uszkodzenie komórek śródbłonka naczyń włosowatych powoduje wystąpienie trzech podstawowych objawów widocznych w angiografii, takich jak:

- poszerzenie naczyń włosowatych,
- dyfuzję fluoresceiny poza ścianę naczyń,

- wyłączenie naczyń z krążenia (brak perfuzji kapilarnej).

Objawy uboczne badania:

- czerwone powidoki,
- przejściowe nudności i wymioty,
- reakcje alergiczne (zaczerwienienie skóry i świąd, pokrzywka, kichanie),
- zmiana zabarwienia moczu i skóry,

- omdlenia,
- obrzęk krtani,
- skurcz oskrzeli,
- wstrząs anafilaktyczny,
- pozajądne podanie fluoresceiny.

Przeciwwskazania:

- ciąża (bezwzględnie),
- niewydolność nerek,
- ciężka niewydolność krążenia,
- uczulenie na barwnik.

Zalety:

- dynamiczna analiza,
- szczegółowe uwidocznienie sieci naczyń i krążenia w siatkówce,
- analiza morfologiczna obszarów niedotlenionej siatkówki i sieci patologicznych naczyń,
- jakościowa analiza śródbłonna naczyniowego – wykrywanie obszarów o nieprawidłowej przepuszczalności powodującej obrzęk siatkówki i przecieki okołonaczyniowe,
- wykrywanie wczesnych patologii niewidocznych w trakcie badania klinicznego (mikrotętniaków o średnicy < 30 μm , poszerzenia naczyń włosowatych, obszarów z brakiem perfuzji, wczesnych zmian przepuszczalności naczyń),
- potwierdzenie nieprawidłowości stwierdzonych w trakcie badania klinicznego oraz uwidocznienie ich następstw,

- monitorowanie przewlekłego procesu chorobowego,

- ocena skuteczności leczenia,

- obraz może być poddany obróbce cyfrowej – wyświetlony natychmiast na ekranie, przechowany w pamięci, przetwarzany i przesyłany bez użycia filmu.

6.9. Optyczna koherentna tomografia

Optyczna koherentna tomografia (ang. Optical Coherent Tomography – OCT) jest nieinwazyjną i powtarzalną metodą przyżyciowej wizualizacji struktur siatkówki i naczyniówki polegającą na skaningu optycznym z użyciem niskokoherentnego światła podczerwonego (laser diodowy o długości fali 850 nm). Emitowana wiązka po przejściu przez układ optyczny oka dociera do tylnego bieguna i omiatając dno oka w wybranym kierunku, skanuje żądany obszar. Uzyskany obraz siatkówki wynika z różnego odbicia wiązki świetlnej przez poszczególne warstwy tylnego bieguna. W przekrojach-tomogramach tkanek, które swoim wyglądem przypominają preparaty histologiczne, właściwości odbicia fal przez poszczególne warstwy przedstawione są za pomocą pseudokolorów. Typowy skan OCT powstaje ze złożenia 128-768 skanów liniowych (A-skan) i jest wykonywany w czasie średnim 1,28 sekundy. Każdy skan liniowy składa się z 1024 punktów danych na grubości ok. 2 mm. Możliwy jest wybór opcji pomiaru manualnego, w którym operator dokonuje pomiaru interesujących struktur

za pomocą interaktywnie ustawianych kursorów. OCT służy głównie do oceny tylnego odcinka gałki ocznej w obrębie arkad naczyńowych. Obszary położone bardziej obwodowo są trudno dostępne, tomogramy zaś mogą zawierać artefakty związane z aberracjami wynikającymi z nieosiowego przechodzenia światła przez ośrodki optyczne oka.

Badanie OCT u pacjenta z cukrzycą polegało na:

- wykrywanie obrzęku siatkówki w okolicy plamki (analiza jakościowa i ilościowa),
 - ocenę ciała szklistego w strefie przysiatkówkowej (błony przedsiatkówkowe, zagęszczenia, trakcje szklistkowo-siatkówkowe, tylne odłączenie ciała szklistego),
 - identyfikację wysięków twardych,
 - ocenę wpływu laseroterapii na rozległość zmian i ich nasilenie,
 - ocenę skuteczności leczenia operacyjnego oraz terapii iniekcjami doszkliskowymi inhibitorów VEGF i/ lub steroidów.
- Problemy techniczne:
- wąska, nierozszerzająca się źrenica,
 - nieprzezierność ośrodków optycznych oka (wylewy krwi do ciała szklistego, zaćma),
 - trudności z utrzymaniem fiksacji i opanowaniem mimowolnych ruchów gałek ocznych (zaawansowane zmiany na dnie oczu i najczęściej obustronne),
 - brak współpracy ze strony pacjenta (pacjenci niespokojni, mający trudności w utrzymaniu wymuszonej pozycji w trakcie badania),
 - częste mruganie,
 - łzawienie,

- opadanie powieki górnej,
- czasochłonność – uzyskanie pojedynczego skanu zajmuje 1,28-2,5 sekundy, całe badanie zaś może trwać nawet 30 minut.

6.10. Analizator grubości siatkówki

Analizator grubości siatkówki (ang. Retinal Thickness Analyser – RTA) dokonuje pomiaru grubości siatkówki według zasady mikroskopii szczelinowej – wąska wiązka laserowa HeNe oświetla skośnie badany fragment siatkówki; analiza przekroju wiązki światła odbitego kątowno od przedniej i tylnej powierzchni siatkówki pozwala określić jej grubość w miejscu badania. Aparat wykonuje po 10 skanów w 9 obszarach siatkówki, a następnie tworzy mapę grubości siatkówki na obszarze 6 x 6 mm, co odpowiada obszarowi 20° tylnego bieguna dna oka. Poszczególne przekroje siatkówki powstają w czasie krótszym niż 200 ms. Wynik przedstawiany jest w postaci dwu- i trójwymiarowej kolorowej mapy. Wymagane jest rozszerzenie źrenicy do 5 mm.

Zastosowanie RTA w retinopatii cukrzycowej:

- wczesne wykrywanie obrzęku plamki,
- wykrywanie subklinicznego obrzęku plamki po fotokoagulacjach laserowych,
- wizualizacja wzajemnych konfiguracji między ciałem szklistym a siatkówką (miejsca adhezji błon przedsiatkówkowych, trakcje szklistkowo-siatkówkowe).

6.11. Testy ekektrofizjologiczne

■ wykorzystywane w celu oceny przewodzenia w drodze wzrokowej.

A. Elektretinografia (ERG) – odpowiedź komórek siatkówki, zwłaszcza fotoreceptorów i komórek dwubiegunowych.

Na skórze i rogówce umieszcza się elektrody. Stymulacja – świetlna lub szachownica.

Wady: metoda inwazyjna z powodu elektrody rogówkowej, stosunkowo długi czas badania.

W cukrzycy:

■ wczesny spadek potencjałów oscylacyjnych we wczesnym stadium choroby, przed rozpoznaniem retinopatii,

■ pogorszenie jest równoległe do postępu retinopatii,

■ potencjały oscylacyjne są czynnikiem rokowniczym:

- wystąpienie retinopatii o wysokim stopniu ryzyka jest 2-krotnie bardziej prawdopodobne u osób z niskimi potencjałami oscylacyjnymi niż u osób z prawidłowymi potencjałami,
- w retinopatii nieproliferacyjnej ryzyko jej pogorszenia u osób o niskich potencjałach oscylacyjnych w stosunku do osób o prawidłowych potencjałach wynosi odpowiednio 53% do 4%,
- prawidłowe potencjały oscylacyjne rokuje dobrze, tzn. ryzyko rozwoju retinopatii proliferacyjnej jest niewielkie.

Zastosowanie:

- monitorowanie leczenia,
- przewidywanie powstania retinopatii,
- wskaźnik prognostyczny postępu retinopatii.

B. Wzrokowe potencjały wywołane (WPW) – aktywność komórek całej drogi wzrokowej od fotoreceptorów do kory mózgowej.

Elektrody umieszcza się na czole i owłosionej skórze głowy. Źrenice nie są rozszerzone. Stymulacja – błysk lub szachownica.

U pacjentów z cukrzycą rezultaty WPW są niejednoznaczne – istnieją pewne dowody potwierdzające zależność między wynikami a czasem trwania cukrzycy i jakością kontroli glikemii; jednak wyniki mogą być zafałszowane przez hipoglikemię.

Zastosowanie jest ograniczone.

6.12. Fluorofotometria ciała szklanego

Dostarcza danych dynamicznych i jakościowych. Stopień przenikania fluoresceiny do ciała szklanego pozwala na ocenę uszkodzenia bariery krew–tkanki. Przepuszczalność bariery krew–oko mierzy się poprzez gradient stężeń fluoresceiny we krwi i w oku (w ciele szklanym i w cieczy wodnistej).

Badanie przeprowadza się w ciemności po rozszerzeniu źrenic badanego. Wymagana jest współpraca pacjenta. Każdy pomiar trwa około 12 sekund. Kiedy światło niebieskie (480 nm) napotyka na swej drodze wewnątrzgałkowej molekule fluoresceiny, dochodzi do emisji światła zielonego (520 nm). Stężenie fluoresceiny jest mierzone w miejscu przecięcia się wiązki wzbudzenia i wiązki emisyjnej. Otrzymana krzywa obrazuje stężenie fluoresceiny wzdłuż optycznej osi oka w danej chwili.

Aparat łączy system pomiarowy ze sterowaną komputerowo analizą i systemem przechowywania danych.

Wykonuje się trzy pomiary:

- przed wstrzyknięciem fluoresceiny,
- 5 minut po wstrzyknięciu fluoresceiny,
- 1 godzinę po wstrzyknięciu fluoresceiny.

Próbki na oznaczenie poziomu fluoresceiny w osoczu pobiera się, nakłuwając palec lub żyłę.

Interpretację wyników mogą utrudniać:

- endogenna fluorescencja soczewki, która rośnie wraz z wiekiem, a także fluorescencja rogówkowa i naczyniówkowo-siatkówkowa,
- stan ciała szklanego (zmiany fizykochemiczne i anatomiczne np. tylne odłączenie ciała szklanego),
- fizykochemiczne lub patologiczne okoliczności prowadzące do zaburzenia wiązania fluoresceiny przez albuminy surowicy.

Fluorofotometria ciała szklanego nie znalazła powszechnego zastosowania.

6.13. Testy psychofizyczne

A. Widzenie kolorów

Metody badania:

- anomaloskop Nagela,
- test jakościowego i ilościowego dopasowywania: 15-HUE test, 100-HUE test,
- tablice Ishihary.

Charakterystyka metody:

- czas trwania zależy od rodzaju testu: 3 minuty do 15 minut,
- nieinwazyjna i prosta,

- wymaga współpracy pacjenta i właściwych warunków oświetlenia.

W cukrzycy:

- oś niebiesko-żółta jest często uszkodzona nawet wówczas, gdy nie występują jeszcze objawy retinopatii cukrzycowej,
- rozróżnianie kolorów często pogarsza się wraz z pogarszaniem stanu siatkówki, szczególnie w przypadku obrzęku płamki, na skutek uszkodzenia czopków,
- przyczyna nie jest znana, może nią być osłabienie wrażliwości czopków na światło niebieskie lub pochłanianie światła niebieskiego przez soczewkę.

Ma znaczenie prognostyczne dla rozwoju retinopatii.

B. odczuwanie kontrastu – ocenia zdolność oka do rozróżniania przestrzennego, przy różnych poziomach kontrastu.

Pacjentowi pokazuje się na ekranie monitora serię białych i czarnych sinusoidalnych krat o różnej gęstości lub, w mniej dokładnej wersji manualnej, drukowane karty, które, gdy się na nie patrzy ze standardowej odległości, mają określoną liczbę cykli na stopień kąta widzenia. Próg kontrastu dla danej karty to taka jego wartość, przy której pacjent może rozróżnić wzór krat. Badanie rozpoczyna się od podprogowego „kontrastu” jednolitej szarości. Odczuwanie kontrastu jest wyrażane jako krzywa oparta na gęstości krat i intensywności kontrastu.

Metoda prosta, nieinwazyjna wymaga współpracy pacjenta, czas trwania około 15 minut.

W cukrzycy:

- chorzy na cukrzycę o prawidłowej ostrości widzenia, z retinopatią lub bez niej,

wykazują zmiany w całym zakresie częstotliwości przestrzennej (gęstości kart),

- według doniesień odczuwanie kontrastu jest zaburzone odpowiednio u 60% chorych wykazujących objawy retinopatii i 38% chorych bez retinopatii,
- ocenia w sposób bardzo precyzyjny zdolność widzenia centralnego.

Zastosowanie:

- prawdopodobnie przewidywanie powstania retinopatii,
- analiza czynnościowa plamki w przypadku obrzęku przed fotokoagulacją i po niej.

Metoda stosowana rzadko – liczba badań jest wciąż ograniczona.

C. Nyktometria – dynamiczna ocena czasu powrotu czynności plamki po oświetleniu siatkówki.

Po 15 minutach adaptacji do światła i 3 minutach oślepienia ocenia się adaptację przez kolejne 2 minuty.

Aparatura: nyktometr.

Metoda prosta, standaryzowana, powtarzalna, szybka.

W cukrzycy:

- wykazuje pogorszenie stanu zdrowia we wczesnym stadium choroby,
- jest czynnikiem prognostycznym postępu retinopatii prostej,
- koreluje z kontrolą glikemii,
- istnieją dowody na istnienie takich nieprawidłowości u 30% chorych na cukrzycę bez retinopatii; stopień pogorszenia wykazuje związek z obrzękiem plamki.

Zastosowanie:

- wartość rokownicza,
- monitorowanie leczenia.

D. Adaptacja do ciemności – ilość czasu potrzebnego do uzyskania przez siatkówkę zdolności widzenia przy coraz niższym poziomie oświetlenia. Służy do oceny siatkówki obwodowej (funkcji pręcików).

Aparatura: adaptometr.

Badanie rozpoczyna się od tzw. fazy preadaptacji polegającej na 4-minutowym oślnieniu oka światłem wysokiej intensywności w celu spowodowania całkowitego rozkładu rodopsyny. Następnie mierzy się czas, po którym pogrążone w ciemności oko jest zdolne spostrzec bodziec świetlny o ustalonej intensywności. Po jego zarejestrowaniu powtarza się kolejne pomiary czasu, stopniowo obniżając natężenie kolejnych bodźców.

Prawidłowa krzywa adaptacji do ciemności jest dwufazowa:

- faza czopkowa – widzenie fotopowe,
- faza pręcikowa – widzenie skotopowe,
- „kolanko Kolrauscha” – widzenie mezo-powe.

W cukrzycy:

- zazwyczaj adaptacja jest prawidłowa, gdy nie występuje retinopatia,
- deficyt jest związany z obszarem niedokrwienia, a nie z ostrością widzenia,
- adaptacja do ciemności jest upośledzona po panfotokoagulacji.

Metoda nieinwazyjna, szybka.

7. Podsumowanie

Wiele badań klinicznych wskazuje, że niezwykle ważne są zarówno właściwa diagnostyka, uzyskanie jak najlepszej kontroli metabolicznej, jak i odpowiednie leczenie wdrożone we właściwym czasie.

Ważna jest intensywna kontrola metaboliczna cukrzycy, która choć nie zapobiega retinopatii cukrzycowej całkowicie, to może opóźnić jej wystąpienie i zwolnić postęp.

Obecnie nie istnieje skuteczne i powszechnie uznane leczenie przyczynowe retinopatii cukrzycowej, nie istnieją też leki stosowane profilaktycznie. Niezwykle ważne są zarówno dobra kontrola metaboliczna cukrzycy, jak i regularne przeprowadzanie badań okulistycznych z dokładną oceną stanu siatkówki, które mogą przyczynić się do znacznego zredukowania ryzyka utraty wzroku poprzez wczesne podjęcie leczenia.

8. Piśmiennictwo:

1. Basic and Clinical Science Course. Część 12. *Siatkówka i ciało szkliste*. Wydawnictwo Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007.
2. Kański JJ: *Okulistyka kliniczna*. Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław 2005.
3. Wilczyński M, Omulecki W: *Zarys patogeny retinopatii cukrzycowej*. Wydawnictwo Oftal, Warszawa 2007.
4. Kański JJ, Milewski SA: *Choroby Plamki*. Wydanie I polskie pod redakcją Krystyny Pecold. Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław 2003.
5. Kański JJ: *Okulistyka kliniczna*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 1997.
6. Mirkiewicz-Sieradzka B: *Postępy w diagnostyce i w leczeniu retinopatii cukrzycowej*. Diabetologia Praktyczna 2006, tom 7, 1.
7. Sacha E: *Retinopatia cukrzycowa. Aktualne poglądy na patofizjologię, diagnostykę i leczenie*. Przegląd Lekarski 2005, 62-64.
8. Schuman JS, Puliafito CA, Fujimoto JG: *Optical coherence tomography of ocular disease*. Slack Inc, Thorofare, New Jersey 2004.
9. Kałużny J, Mierzejewski A, Milewski SA, Kałużny JJ: *Badania angiograficzne dna oka*. Wydawnictwo Volumed, Wrocław 1998.
10. Niżankowska MH: *Podstawy okulistyki*. Volumed 2000, Wrocław.
11. Kęćik T, Kasprzak J, Kęćik D, Samsel A: *Obraz prawidłowej siatkówki w badaniu metodą optycznej koherentnej tomografii*. Okulistyka 1998, 1, 3-5.
12. Kęćik T, Lewandowski P, Kęćik D: *Metody obrazowania w okulistyce*. Alcon, Warszawa, 2001.
13. Borkowska A, Kęćik D, Kasprzak J: *Wykorzystanie OCT w diagnostyce i obserwacji przebiegu różnych form degeneracji plamki*. Okulistyka 2002, 2, 49-52.
14. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: *The biology of VEGF and its receptors*. Nat Med 2003, 9, 669-676.
15. Wilkinson-Berka JL: *Vasoactive Factors and Diabetic Retinopathy: Vascular Endothelial Growth Factor, Cyclooxygenase-2 and Nitric Oxide*. Curr Pharmaceutical Design 2004, 10, 3331-3348.
16. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AEB, Al-Shabrawey M, Platt DH, Liou GI, Caldwell RW: *Vascular Endothelial Growth Factor and Diabetic Retinopathy: Role of Oxidative Stress*. Curr Drug Targets 2005, 6, 511-524.
17. Samsel A, Borkowska A, Kęćik D, Kasprzak J: *Wykorzystanie optycznej koherentnej tomografii w monitorowaniu pacjentów z makulopatią cukrzycową*. Okulistyka 1999, 2, 38-41.
18. Borkowska A, Samsel A, Kęćik D, Kasprzak J: *Wizualizacja zmian proliferacyjnych w cukrzycy przy pomocy optycznej koherentnej tomografii*. Okulistyka 1999, 2, 42-44.
19. Lewandowski P, Kęćik T: *Ultrasonograficzne badanie oczu w przebiegu cukrzycy*. Okulistyka 1999, 2, 45-48.
20. Fishman GA, Bird DG, Holder GE, Brigell MG: *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway*. The Foundation of the American Academy of Ophthalmology 2001.

21. Ryan S, Arden GB: *Electrophysiological discrimination between retinal and optic nerve disorders*. Doc Ophthalmol 1988, 68, 247-255.

22. Palacz O, Lubiński W, Penkala K: *Elektrofizjologiczna diagnostyka kliniczna układu wzrokowego*. Oftal, Warszawa 2003.

9. Pytania

1. Pierwszymi zmianami wykrywanymi w badaniu oftalmoskopowym świadczącymi o początkowej retinopatii cukrzycowej są:

- A. IRMA.
- B. Mikrotętniaki.
- C. NVD.
- D. NVE.
- E. Żadne z powyżej wymienionych.

2. Ogniska/ kłębki waty:

- A. Są rezultatem ostrego niedotlenienia siatkówki.
- B. Mogą pojawiać się w cukrzycy, zakrzepie żyły środkowej siatkówki, retinopatii nadciśnieniowej.
- C. Są wynikiem zastojów krwi w warstwie włókien nerwowych siatkówki.
- D. Wszystkie odpowiedzi są poprawne.
- E. W angiografii fluoresceinowej powodują hypofluorescencję spowodowaną zamknięciem światła tętniczek przedwłośniczkowych.

3. Cechy umiarkowanej retinopatii cukrzycowej nieproliferacyjnej (prostej) z makulopatią obrzękową:

- A. Pierścień twardych wysięków w plamce, nieliczne płomykowate i owalne wybroczyny poza plamką.
- B. Mikrotętniaki, twarde wysięki w plamce, IRMA.
- C. Mikrotętniaki, torbielowaty obrzęk w plamce, liczne wybroczyny poza nią oraz pętle naczyniowe Ω w 2 kwadrantach.
- D. Mikrotętniaki, w plamce i we wszystkich kwadrantach wybroczyny, na obwodzie pozamykane naczynia.

- E. Mikrotętniaki, twarde wysięki w plamce, liczne wybroczyny i ogniska/ kłębki waty (≥ 8).

4. Cechy retinopatii cukrzycowej wysokiego ryzyka – wskaź odpowiedzi nieprawidłową:

- A. Małe ognisko NVD nieprzekraczające $\frac{1}{4}$ średnicy tarczy nerwu II.
- B. Ogniska/ kłębki waty.
- C. Wylew krwi do ciała szklistego.
- D. NVD i wylew przedsiatkówkowy na obwodzie.
- E. Małe ognisko NVE na obwodzie siatkówki wielkości $\frac{1}{3}$ średnicy tarczy nerwu II.

5. Czynniki dobre rokowniczo u pacjenta z retinopatią cukrzycową:

- A. Cukrzyca ujawniona w dzieciństwie.
- B. Praca wymagająca stałego ciężkiego wysiłku.
- C. Niskie ciśnienie tętnicze krwi.
- D. Obecność stopy cukrzycowej.
- E. Częste hypoglikemie.

6. Intensywna kontrola metabolizmu – wskaź odpowiedzi nieprawidłową:

- A. Opóźnia wystąpienie obrzęku plamki.
- B. Nagła normalizacja glikemii może doprowadzić do nasilenia zmian na dnie oka.
- C. Zabezpiecza przed wystąpieniem retinopatii cukrzycowej.
- D. Hamuje progresję istniejących już zmian cukrzycowych w siatkówce.
- E. Zmniejsza ryzyko konieczności zastosowania fotokoagulacji laserowych.

7. Wskaź prawidłowe zdanie:

- A. Mikroangiopatia jest procesem patognomicznym dla cukrzycy dotyczącym naczyń włosowatych oraz drobnych tętnic i żył.
- B. Niezależnie od typu cukrzycy długi czas jej trwania zwiększa ryzyko wystąpienia retinopatii.

- C. Na każdym etapie rozwoju retinopatii cukrzycowej może dojść do powstania obrzęku plamki żółtej.
- D. Wszystkie odpowiedzi są poprawne.
- E. Retinopatia cukrzycowa nadal pozostaje wiodącą przyczyną ciężkiej utraty widzenia w populacji ludzi czynnych zawodowo.

8. Nowe patologiczne naczynia w retinopatii cukrzycowej:

- A. Zazwyczaj najpierw są widoczne w plamce.
- B. W cukrzycy typu 1. najczęściej są już obecne w momencie rozpoznania choroby.
- C. Mogą się goić samoistnie po okresie 6-8 tygodni poprzez włóknienie.
- D. Rozwijają się z naczyń tętniczych krążenia siatkówkowego.
- E. Są wynikiem niedotlenienia siatkówki.

9. Poniżej wymienione określenia odnoszą się do zaćmy w cukrzycy. Wskaż zdanie prawidłowe:

- A. U pacjentów z cukrzycą zaćma rozwija się częściej i szybciej niż u pacjentów bez cukrzycy.
- B. Może być leczona chirurgicznie jedynie w ostateczności.
- C. Zwykle ustępuje po uzyskaniu poprawy kontroli metabolicznej.
- D. Implantacja soczewek wewnątrzgałkowych jest przeciwwskazana.
- E. Prawidłowe – A i C.

10. Objawy niedotlenienia siatkówki w retinopatii cukrzycowej – wskaż zdanie nieprawidłowe:

- A. Ogniska/ kłęбки waty.
- B. Obszary braku perfuzji naczyń widoczne w angiografii fluoresceinowej.
- C. IRMA.
- D. NVD/ NVE.

- E. Torbielowaty obrzęk plamki.

11. Makulopatia cukrzycowa:

- A. Występuje częściej w cukrzycy typu 2.
- B. Nigdy nie towarzyszy NVD.
- C. Jest najczęstszą przyczyną obniżenia ostrości widzenia u pacjentów z cukrzycą.
- D. Współistnieje z prawidłową ostrością wzroku.
- E. Zawsze powinna być leczona fotokoagulacjami laserowymi.

12. Wylew krwi do ciała szklistego u pacjenta z cukrzycą:

- A. Jest zawsze powikłaniem retinopatii proliferacyjnej.
- B. Jest bezwzględnym wskazaniem, by pacjent pozostawał nieruchomo w pozycji półsiedzącej do czasu inwolucji wylewu.
- C. Zwykle powstaje z wylewów śródsiatkówkowych.
- D. Jest wskazaniem do oceny gałki w ultrasonografii, jeśli wgłęd w dno oka jest utrudniony.
- E. Jest wskazaniem do wykonania pilnej angiografii fluoresceinowej.

13. Zagrożające widzeniu powikłania neowaskularyzacji w retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej obejmują – wskaż odpowiedź nieprawidłową:

- A. Zaćmę.
- B. Jaskrę neowaskularną.
- C. Wylew krwi do ciała szklistego.
- D. Odwarstwienie siatkówki.
- E. Plamkowy krwotok przedsiatkówkowy.

14. Najwcześniejszymi wykrywalnymi mikroskopowo oznakami retinopatii cukrzycowej jest:

- A. Utrata komórek śródbłonki naczyń.
- B. Apoptoza perycytów.
- C. Pogrubienie błony podstawnej.

- D. Wszystkie odpowiedzi są poprawne.
- E. Proliferacja komórek śródbłonka naczyń.

15. W diagnostyce makulopatii niedokrwienej najbardziej przydatne będzie badanie:

- A. OCT.
- B. RTA.
- C. ERG.
- D. Angiografii fluoresceinowej.
- E. Wystarczy badanie oftalmoskopowe dna oka.

16. IRMA:

- A. W angiografii fluoresceinowej towarzyszą im obszary zaburzonej perfuzji naczyniowej.
- B. Są to połączenia naczyń tętniczych i żylnych.
- C. Jest to rodzaj neowaskularyzacji śródsiatkówek.
- D. Mogą przeciekać i powodować obrzęk siatkówki.
- E. Wszystkie odpowiedzi są poprawne.

17. Młoda kobieta z cukrzycą typu 1. i rozpoznaną rok temu umiarkowaną retinopatią cukrzycową nieproliferacyjną planuje swoją pierwszą ciążę. Jakie będą zalecenia okulistyczne dla niej:

- A. Wykonanie profilaktycznych fotokoagulacji laserowych przed poczęciem dziecka.
- B. Utrzymanie ścisłej kontroli glikemii i prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego oraz comiesięczne kontrole okulistyczne przez cały okres ciąży i porodu.
- C. Poinformowanie pacjentki, że zmiany cukrzycowe na dnie oczu mogą ulec progresji w trakcie trwania ciąży.
- D. Prawidłowe są odpowiedzi B i C.
- E. Obecność zmian cukrzycowych w siatkówce jest przeciwwskazaniem do zajścia w ciążę.

18. Śródsiatkówkowe krwotoki:

- A. Zwykle ulegają progresji w kierunku wylewów do ciała szklistego.
- B. Powierzchniowo położone mają kształt okrągły lub owalny.
- C. Duża ich liczba wskazuje na znaczne procesy niedokrwiene w siatkówce.
- D. Zawsze są wynikiem pękających mikro-tętniaków.
- E. Są wskaźnikiem zagrażającej makulopatii.

19. Pacjent z jedną/ jednym z poniżej wymienionych cech/ objawów powinien być niezwłocznie skierowany do okulistycznej poradni cukrzycowej w celu diagnostyki i ewentualnego leczenia:

- A. Podejrzanie wylewu krwi do ciała szklistego.
- B. Nowo zdiagnozowana cukrzyca typu 1.
- C. Nieuregulowane nadciśnienie tętnicze u pacjenta z cukrzycą.
- D. Ogniskowa makulopatia cukrzycowa.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i D.

20. Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna może być wykryta po raz pierwszy u asymptomaticznego pacjenta:

- A. Podczas rutynowego badania oftalmoskopowego.
- B. Na skutek spadku ostrości widzenia z powodu krwawienia wewnątrzgałkowego.
- C. W badaniu angiografii fluoresceinowej.
- D. W badaniu OCT.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A, B i C.

21. 68-letni pacjent z cukrzycą typu 2. rozpoznaną 12 lat temu, na insulinoterapii od 5 lat, bez otyłości, niepalący tytoniu, sumiennie kontrolujący poziomy glikemii i ciśnienia tętniczego krwi, ze stwierdzoną rok temu łagodną retinopatią cukrzycową zgłasza się na przedterminową kontrolę

okulistyczną z powodu pogorszenia widzenia w jednym oku trwającego od około 2 tygodni (z 5/6 na 5/10). Z wywiadu wiadomo, że około miesiąc temu przebył ostrą wirusową infekcję dróg oddechowych – wówczas zaobserwował znacznie podwyższone wartości glikemii. Objawy na dzień oczu są raczej skąpe: zatarty rysunek siatkówki oraz mikrotniaki i pojedyncze wybroczyny w plamce. Jakie będzie nasze postępowanie:

- A. Podejrzewamy makulopatię cukrzycową – pacjent zostaje skierowany na OCT i angiografię fluoresceinową w celu poszukiwania cech CSME.
- B. Umawiamy pacjenta na kolejną wizytę kontrolną za 3-4 miesiące.
- C. Pacjent zostaje pilnie skierowany na foto-koagulację laserową.
- D. Stwierdzamy, że to zaćma, i pacjent zostaje skierowany na operację.
- E. Kierujemy pacjenta na badanie USG z powodu podejrzenia wylewu krwi do ciała szklistego.

22. VEGF:

- A. Jest silnym mitogenem dla komórek śródbłonna naczyń.
- B. Ułatwia adhezję leukocytów do ścian naczyń.
- C. Jest czynnikiem przepuszczalności naczyń.
- D. U pacjentów z cukrzycą obecny jest w cieple szklistym i cieczy wodnistej.
- E. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.

23. Głównym celem leczenia retinopatii cukrzycowej jest niedopuszczenie do rozwoju zaawansowanych powikłań ocznych w cukrzycy. Służą temu – wskaź odpowiedzi nieprawidłową:

- A. Unikanie/ leczenie czynników ryzyka retinopatii cukrzycowej.
- B. Ścisła kontrola metaboliczna cukrzycy.
- C. Wdrożenie laseroterapii w odpowiednim momencie choroby.
- D. Profilaktycznie wykonywane badania angiografii fluoresceinowej i OCT.
- E. Regularne przesiewowe badania okulistyczne wszystkich pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju retinopatii cukrzycowej.

24. W badaniu oftalmoskopowym dna oka stwierdzono: plastrony wysięków twarzych w plamce z zajęciem dołka, kilka płomykowatych krwotoków w okolicy tarczy nerwu II, liczne mikrotniaki i mniej liczne okrągłe wybroczyny, kręte i „serdelkowato” rozdęte naczynia żyłne, 1 pętla, pozamykane naczynia na obwodzie siatkówki oraz widoczny w trójlustrze na dalekim obwodzie mały wylew przedsiatkówkowy. Na podstawie tych objawów można wstępnie postawić rozpoznanie:

- A. Retinopatii cukrzycowej nieproliferacyjnej z makulopatią.
- B. Retinopatii cukrzycowej przedproliferacyjnej z CSME.
- C. Retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej z zakrzepem gałęzi żyły środkowej siatkówki.
- D. Retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej z CSME.
- E. Retinopatii cukrzycowej przedproliferacyjnej z zakrzepem gałęzi żyły środkowej siatkówki.

25. Wskaż prawidłowe zdanie:

- A. W zaawansowanej retinopatii cukrzycowej przedproliferacyjnej zmiany pato-

- logiczne zaczynają pojawiać się ponad powierzchnią siatkówki.
- B. CSME jest wskazaniem do laseroterapii, nawet przy pełnej ostrości wzroku.
- C. Lokalne rozszerzenia naczyń, czyli mikro-tętniaki, powstają na skutek proliferacji komórek śródbłonna i perycytów oraz uszkodzenia bariery krew-siatkówka.
- D. Cukrzyca jest przede wszystkim chorobą błony podstawnej naczyń, u podstaw której leży hyperglikemia.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi B i D.

**PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”**

Zeszyt 2., czerwiec 2008

LECZENIE PRZECIWBAKTERYJNE

dr n. med. Justyna Izdebska

Odpowiedzi na pytania

1A	10C	19C
2D	11D	20B
3B	12B	
4B	13D	
5D	14D	
6C	15D	
7B	16C	
8A	17A	
9C	18D	

PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

Zeszyt 3., wrzesień 2008

POWIĘKLANIA OKULISTYCZNE CUKRZYCY

dr n. med. Michał Wilczyński

lek. med. Anna I. Borucka

Odpowiedzi na pytania*

imię i nazwisko

adres

tel. e-mail:

1.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

2.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

3.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

4.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

5.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

6.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

7.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

8.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

9.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

* Odpowiedzi na pytania zawarte w zeszytce 3. prosimy odsyłać do 10 listopada 2008 roku.



10.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

11.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

12.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

13.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

14.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

15.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

16.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

17.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

18.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

19.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

20.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

21.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

22.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

23.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

24.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

25.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w celach marketingowych z zachowaniem gwarancji poufności danych osobowych zawartych w niniejszym zgłoszeniu zgodnie z wymogami ustawy o ochronie danych osobowych z dnia 29 sierpnia 1997 r. (Dz.U. z 1997 r., Nr 133, poz. 883 z późniejszymi zmianami).

podpis.....

data

Dry Eye Syndrom in diabetic children

A. AKINCI, E. CETINKAYA, Z. AYAN

Department of Pediatric Ophthalmology

Department of Pediatric Endocrinology, Diskapi Children's Hospital, Ankara-Turkey

European Journal of Ophthalmology/ Vol. 17 no 6, 2007/ pp. 873-878

Autorzy pracy **Dry eye syndrome in diabetic children** opublikowanej w ubiegłym roku w *European Journal of Ophthalmology* podsumowują badanie, którego celem było porównanie objawów subiektywnych i wyników testów obiektywnych dotyczących rozwoju Zespołu Suchego Oka (ZSO) w dwóch grupach pacjentów – cierpiących na cukrzycę typu 1. oraz z grupy kontrolnej.

W badanej populacji (104 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 1. i 104 ochotników z grupy kontrolnej odpowiednio zróżnicowanych wg płci i wieku) subiektywne objawy ZSO stwierdzono u 15,4% młodych pacjentów z cukrzycą, u pacjentów w grupie kontrolnej ich odsetek wyniósł 1,9%.

Objawy kliniczne ZSO zdiagnozowano u 7,7% chorych z cukrzycą i u 0,96% pacjentów w grupie kontrolnej, wśród nich wyniki testów Schirmera i TBUT były statystycznie znacząco niższe w grupie pacjentów z cukrzycą.

We wnioskach autorzy stwierdzili, że objawy subiektywne ZSO występują znacznie częściej, podstawowe wydzielanie filmu łzowego i jego stabilność zaś są znacząco niższe u młodych pacjentów obciążonych cukrzycą. Wartości testów pozostają w relacji z czasem trwania choroby. Dlatego też autorzy rekomendują przesiewowe badania w kierunku ZSO pacjentów z cukrzycą o ponad 10-letnim przebiegu.

Komentując, należy zaznaczyć, że w przedstawionym badaniu obserwowano grupę młodych osób nieobciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, spośród których – jak wiemy – najistotniejsze to wiek i płeć, dlatego u pacjentów z cukrzycą typu 2. należy zawsze poszukiwać objawów ZSO. Stwierdzenie objawów subiektywnych niezależnie od wyników testów klinicznych powinno zaś implikować włączenie preparatów nawilżających.

**Informacje dotyczące programu
dostępne są na stronie www.pto.com.pl**

PARTNER PROGRAMU



Po wypełnieniu dołączonej karty odpowiedzi
proszę przekazać ją przedstawicielowi firmy Santen OY
Przedstawicielstwo w Polsce
lub odesłać na adres:

Santen Oy S.A. Przedstawicielstwo w Polsce
ul. Bitwy Warszawskiej 1920 r. Nr 18/107
02-366 Warszawa

W przypadku jakichkolwiek pytań prosimy o kontakt telefoniczny:

+48(22) 668 60 04

+48(22) 668 59 88

lub mailowy na adres: biuro@santen.com.pl