



KLINIČKI ASPEKTI DIJABETIČKE MAKULOPATIJE KOD BOLESNIKA SA NEFROPATIJOM

Milka Mavija^{1,2}, Zoran Mavija^{1,2}, Bojana Markić^{1,2}, Saša Smoljanović
Skočić^{1,2}, Vesna Jakšić³, Miljana Tepić^{1,2}

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci, Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

²Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Naši bolesnici sa dijabetičkom makulopatijom (DM) kod kojih je ustanovljena nefropatija bilo kog stadijuma zahtijevaju veoma pažljivo praćenje i tretman. Posmatrana je korelacija između tipa i stepena DM i dijabetičke nefropatije kod 100 dijabetičkih bolesnika sa DM na oba oka. DM je klasifikovana na fokalnu, difuznu, ishemičku i mješovitu formu. Svim bolesnicima je urađena optička koherentna tomografija (OCT; Optical coherence tomography) makule i fluoresceinska angiografija (FA), pridržavajući se principa izvođenja FA kod bolesnika sa nefropatijom, kao i sve relevantne laboratorijske analize uz pregled kliničkog nefrologa, koji je definisao stepen oštećenja bubrežne funkcije kod naših bolesnika. Utvrđena je direktna korelacija između stepena oštećenja bubrežne funkcije, odnosno brzine glomerularne filtracije i tipa i stepena makulopatije (χ^2 37.842; df 9; $p < 0.01$). Ishemijska i mikstna makulopatija su načešće prisutne kod naših bolesnika sa teškom i umjereno teškom bubrežnom insuficijencijom (χ^2 15.245; df 3; $p < 0.01$); bolesnici sa mikstnom makulopatijom imaju najviše vrijednosti uree (χ^2 10.390; df 3; $p < 0.05$); bolesnici sa ishemičkom i mikstnom makulopatijom imaju najviše vrijednosti kreatinina (χ^2 11.429; df 3; $p < 0.01$)... *Acta Ophthalmologica* 2017;43(1-2):15-18.

Cljučne reči: dijabetička makulopatija, dijabetička nefropatija

Uvod

Dijabetička retinopatija (DR) u širem smislu i dijabetička nefropatija su blisko udružene po epidemiologiji, patogenezi i kliničkoj slici. Pojam dijabetičke „triopatije“ obuhvata mikroangiopatiju retine, bubrega i perifernih nerava. Izloženost hiperglikemiji tokom određenog vremenskog perioda ima za rezultat slične biohemijske i patofiziološke promjene, sa glikozilacijom tkivnih proteina, koje dovode do oštećenja vaskularnog endotela na nivou retine i na nivou glomerula. Upravo zbog toga kliničarima nefrolozima je od velikog značaja stanje retine, a posebno stanje makule. DM nastaje zbog patološke propustljivosti zidova kapilara za plazmu i njene sastojke, što dovodi do nagomilavanja ekstracelularne tečnosti i/ili tvrdih eksudata. DM kod

pacijenata koji imaju lošu bubrežnu funkciju je naročito kompleksna i zahtijeva ozbiljnije dijagnostičko i terapijsko analiziranje. Cilj ovog rada je ustanoviti da li postoji povezanost težine oblika DM sa dijabetičkom nefropatijom. Postavljena je osnovna hipoteza da su teži oblici DM u direktnoj korelaciji sa prisustvom i težinom dijabetičke nefropatije.

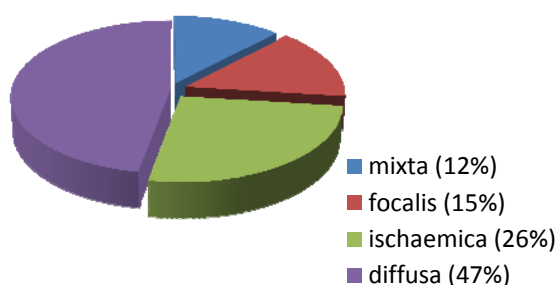
Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno u UKC RS, vršeno je u skladu sa Helsinškom konvencijom i obuhvatilo je 100 bolesnika sa DR i DM na istom oku, a stepen težine je verifikovan prema nalazu na lošijem oku. Bolesnici su prema tipu DR podijeljeni u grupu od 50 bolesnika sa neproliferativnom DR (NPDR) i grupu od 50 bolesnika sa proliferativnom DR (PDR) prema

kriterijumima ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)¹ i prema Internacionalnoj skali težine DR 2, a DM je klasifikovana na fokalnu, difuznu, ishemičku i mješovitu formu, te prema stepenu težine dijabetičkog makularnog edema na blagu, umjerenu i tešku.⁵ Svim pacijentima je urađena OCT makule i FA uz striktno pridržavanje principa izvođenja FA kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Nakon kompletne oftalmološke egzaminacije pacijentima su urađene laboratorijske analize: nivo glikemije, glikemijski profil, glikozilovani hemoglobin, urea, kreatinin, urin, nivo proteinurije, izračunata je vrijednost glomerularne filtracije (GF). Svakog pacijenta sa poremećenim parametrima bubrežne funkcije je pregledao klinički nefrolog, te su naši bolesnici podijeljeni u četiri grupe: 1. Bolesnici sa normalnom bubrežnom funkcijom i normalnom GF ≥ 90 ml/min/1.73m²; 2. Bolesnici sa oštećenjem bubrega sa blagim smanjenjem GF: 60-89 ml/min/1.73m²; 3. Bolesnici sa oštećenjem bubrega sa umjerenim smanjenjem GF: 30-60 ml/min/1.73m² i 4. Bolesnici sa teškom bubrežnom insuficijencijom sa GF ≤ 30 ml/min/1.73m².

Rezultati

Prosječna životna dob ispitivanih bolesnika je 60.9 ± 11.4 godina, a dijabetička bolest je prosječno trajala 16.8 ± 8.7 godina (opseg 1-41 godina). Svi bolesnici u našem istraživanju uz DR imaju i jedan od četiri oblika DM. Difuznu makulopatiju ima 43% bolesnika, fokalnu makulopatiju 37% bolesnika, ishemičku 12% bolesnika, a mikstnu makulopatiju 8% bolesnika. Pri tome, bolesnici sa težom DR imaju uglavnom i težu makulopatiju. (χ^2 20.104; df 3; p < 0.01)

Od ukupnog broja ispitanika 34 naša bolesnika imaju klinički verifikovanu oštećenu bubrežnu funkciju. Ustanovljena je jasna korelacija između prisustva nefropatije i pojedinih oblika makulopatije. (χ^2 17.019; df 3; p < 0.01) Nađeno je da 47% bolesnika koji imaju nefropatiju imaju difuznu makulopatiju. Sa druge strane, od ukupnog uzorka, čak 75% ishemičkih i 50% mikstnih makulopatija kod naših bolesnika su prisutne kod bolesnika koji imaju nefropatiju (grafikon 1). Nije nađena korelacija trajanja liječenja nefropatije u odnosu na tip makulopatije. (χ^2 3.941; df 3; p 0.268)



Grafikon 1. Nefropatija i tip makulopatije

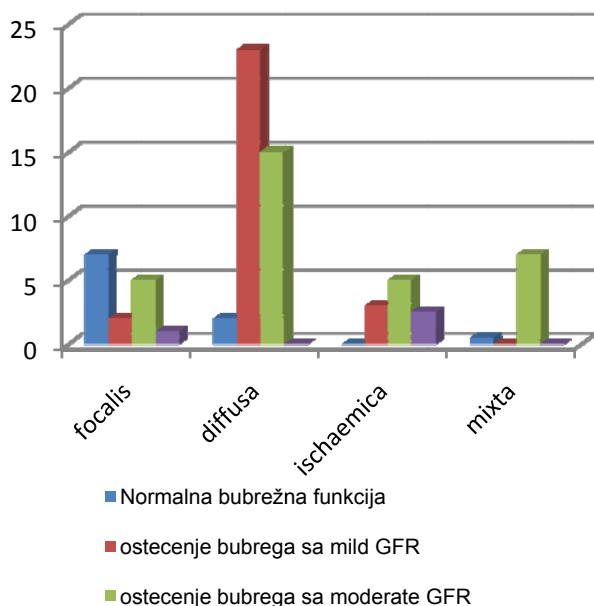
Analizom proteinurije u odnosu na tip makulopatije dobijena je statistička značajnost. (χ^2 8.627; df 3; p < 0.05). Proteinurija postoji kod 81% bolesnika sa difuznom makulopatijom, i kod 100% bolesnika sa ishemičkom makulopatijom.

Prosječna vrijednost uree za cijeli uzorak iznosi 8.347 mmol/L (SD \pm 3.0887), minimum 3 mmol/L, a maksimum 21 mmol/L. Dokazana je jasna korelacija vrijednosti uree sa različitim oblicima makulopatije. (χ^2 10.390; df 3; p < 0.05) Vrijednosti uree su navise kod naših bolesnika sa mikstnom makulopatijom. (tabela 1.)

Tabela 1. Tip makulopatije u odnosu na vrijednost uree:

	urea		
Makulopatija	Mean	N	Std. Deviation
Focalis	7.622	37	3.0680
diffusa	8.463	43	3.2473
ischaemica	8.650	12	2.0739
mixta	10.625	8	2.7458
Total	8.347	100	3.0887

Srednja vrijednost kreatinina na cijelom uzorku je 102.55 (SD \pm 34.316), sa minimumom 58 mmol/L, a maksimumom 220 mmol/L. Vrijednosti kreatinina su navise kod naših bolesnika sa ishemičkom i mikstnom makulopatijom. (χ^2 11.429; df 3; p < 0.01) Prosječna brzina GF iznosi 66.41 ml/min/1.73m² (SD \pm 21.433), sa minimumom 19 ml/min/1.73m², a maksimumom 135 ml/min/1.73m². Analiza glomerularne filtracije, odnosno stepena oštećenja bubrežne funkcije u odnosu na tip makulopatije je pokazala visoku statističku značajnost. (χ^2 37.842; df 9; p < 0.01) Kod bolesnika sa normalnom glomerularnom filtracijom nađena je uglavnom fokalna makulopatija. Nasuprot tome, kod bolesnika sa veoma slabom glomerularnom filtracijom i teškom bubrežnom insuficijencijom u 75% slučajeva prisutna je ishemička makulopatija, a 88% mikstnih makulopatija je klinički nalaz u okviru grupe bolesnika sa umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. U analizi kliničkog prisustva pojedinih tipova makulopatije kod bolesnika sa smanjenom glomerularnom filtracijom nađena je visoka statistička značajnost. (χ^2 15.245; df 3; p < 0.01) Mikstna i ishemička makulopatija su češće prisutne ukoliko je glomerulska filtracija bila manja. (grafikon 2.)



Grafikon 2. DM u odnosu na stepen oštećenja bubrežne funkcije

Diskusija

U našoj studiji bilo je 34 bolesnika sa nefropatijom. Najveći broj naših pacijenata sa nefropatijom je imao difuznu makulopatiju, koja varira od makulopatije srednje težine do vrlo teške makulopatije sa definitivnim padom vidne oštine ispod 0,025 i sa tvrdim eksudatima unutar same foveolarne avaskularne zone. Bolesnici sa dijabetičkom nefropatijom u cjelokupnom našem uzorku imaju značajno lošiju vidnu oštrinu u odnosu na sve ostale bolesnike. Značajno je istaći da je 75% ishemičkih makulopatija, kao i 50% mikstnih makulopatija iz cjelokupnog uzorka nađeno upravo kod bolesnika koji imaju nefropatiju. Svi bolesnici koji imaju ishemičku makulopatiju, imaju i proteinuriju. Pri tome, dužina trajanja i liječenja nefropatije nisu u korelaciji sa tipom makulopatije. Urea i kreatinin su kod bolesnika sa teškim oblicima makulopatija značajno viši u odnosu na ostale bolesnike. Vrijednosti uree su najviše kod mikstne makulopatije, a vrijednosti kreatinina kod ishemičke i mikstne makulopatije i u ovim slučajevima se radi o bolesnicima koji se već pripremaju za proces hemodijalize ili transplantacije bubrega. U odnosu na brzinu glomerularne filtracije kod 75% bolesnika koji imaju tešku HBI prisutna je ishemička makulopatija, a 88 % mikstnih makulopatija je nađeno kod bolesnika koji imaju umjereno teško oštećenje bubrežne funkcije.

Dijabetička nefropatija je jedan od vodećih uzroka hronične bubrežne insuficijencije (HBI) i ispoljava se u oba tipa dijabetesa. Evolucija dijabetičke nefropatije se odvija kroz 5 faza, od kojih su prve 3 klinički nemanifestne, a u četvrtoj fazi nastaje proteinurija, kao znak manifestne nefropatije. Brojne studije pokazuju visoku korelaciju patoloških

promjena retinalne vaskularizacije sa promjenama renalne vaskularizacije. U Renin-angiotenzin-sistem-studiji mladih ljudi sa dijabetesom tip 1, težina retinopatije je bila u pozitivnoj vezi sa biopsijom dokazanim osobinama pretkliničke dijabetičke glomerulopatije. 3 Uz to, epidemiološke studije su pokazale da je dijabetička retinopatija udružena sa mikroalbuminurijom i kliničkom nefropatijom, čak i nezavisno od hipertenzije i drugih zajedničkih faktora rizika. 4, 5 DM i nefropatija su blisko udružene po epidemiologiji, patogenezi i kliničkoj slici. Prevalenca DM, kao i prevalenca dijabetičke nefropatije se progresivno povećava sa trajanjem dijabetesa. 6 Kroz druga istraživanja je dokazano da 80% pacijenata sa proteinurijom je ima PDR i DM, kao i da da incidenca PDR i DM počinje da raste 3-4 godine prije početka manifestne nefropatije, a kada ona već nastane tada se i PDR i DM brže pogoršava. 7 Studija EURODIAB je uočila kompleksnu vezu između arterijske hipertenzije i proteinurije samo kod pacijenata koji su imali DR i DM, nezavisno od kontrole glikemije ili od trajanja dijabetesa, ukazujući na to da je DR i DM, kada su udružene sa povišenim krvnim pritiskom važan nezavisan faktor rizika za napredovanje nefropatije. 8 Svi pacijenti sa teškom bubrežnom insuficijencijom imaju PDR i teške forme DM sa značajnim ireverzibilnim padom vidne oštine. Upravo zbog toga je više od trećine pacijenata na hroničnoj hemodijalizi sve do nedavno bilo slijepo. 9 Današnji napredak u ranoj dijagnostici i savremenom tretmanu pacijenata sa DM su minimizirali broj dijaliziranih pacijenata sa legalnim sljepilom. 10

Kada pred sobom imamo bolesnika sa teškim oblikom DR i DM nije dovoljno to što ćemo mu pomoći sa našeg stručnog oftalmološkog aspekta, primjenom adekvatnog laserskog tretmana, intravitrealnih inhibitona angiogeneze i kortikosteroida ili vitrektomijom. To u najvećem broju slučajeva kod bolesnika sa nefropatijom nije dovoljno. Interdisciplinarni pristup takvim bolesnicima je jedini pravi put koji će donijeti očekivani rezultat u liječenju takvih bolesnika. DR i DM su veoma značajani indikatori za kliničare nefrologe u dijagnostici dijabetičke nefropatije. Liječenje nefropatije izazvane dijabetesom ima pozitivan efekat na stanje DR i DM. Najbolji efekat daje transplantacija bubrega, jer se njome reguliše i hipertenzija, a hemodijaliza ima vrlo nepovoljan efekat na stanje DR i DM. 11, 12

Zaključak

Kod bolesnika sa dijabetičkom nefropatijom prisutne su značajno teže forme makulopatije, sa značajno lošijom vidnom oštrinom, nego kod bolesnika sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Stepent težine dijabetičke nefropatije je u direktnoj korelaciji sa ozbiljnošću makulopatije

References

- 1 American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred practice pattern guidelines. Diabetic retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2014. Available at: <http://www.aao.org/ppp>
- 2 Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110:1677-1682.
- 3 Klein R, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Donnelly SM., Sinaiko AR, et al. The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients: the Renin-Angiotensin System Study. *Diabetes* 2005; 54: 527–33.
- 4 Koo NK, Jin HC, Kim KS, Kim YC. Relationship between the Morphology of Diabetic Macular Edema and Renal Dysfunction in Diabetes. *Korean Journal of Ophthalmology: KJO*. 2013;27(2):98-102
- 5 Wong TY, Coresh J, Klein R, Muntner P, Couper DJ, Sharrett AR, et al. Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2004; 15: 2469–76.
- 6 Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications- can the presence of one predict the development of another? *Journal of Diabetes and its Complications* 2006; 20:228-37.
- 7 Romero P, Baget M, Mendez I, et al. Diabetic macular edema and its relationship to renal microangiopathy: a sample of type I diabetes mellitus patients in a 15-year follow-up study. *J Diabetes Complications*. 2007;21:172– 180.
- 8 Stephenson JM, Fuller JH, Viberti GC, Sjolie A-K, Navalesi R, the EURODIAB IDDM Complications Study Group. Blood pressure, retinopathy and urinary albumin excretion in IDDM: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1995; 38: 599–603.
- 9 Mavija M. Promjene na očnom dnu kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. (Magistarski rad) Medicinski fakultet. Univerzitet u Banjaluci. 2004.
- 10 Mavija M. Dijabetička retinopatija i faktori rizika. Zadužbina Andrejević. Beograd; 2009.
- 11 Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi K, Takahashi A, Yokota H, Yoshida A. Association between Diabetic Macular Edema and Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013;54(15):2400.
- 12 Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)* 2015;2:17.

CLINICAL ASPECTS OF DIABETIC MACULOPATHY IN PATIENTS WITH NEPHROPATHY

**Milka Mavija^{1,2}, Zoran Mavija^{1,2}, Bojana Markić^{1,2}, Saša Smoljanović
Skočić^{1,2}, Vesna Jakšić³, Miljana Tepić^{1,2}**

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci, Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

² Univerzitetski klinički centar Republike Srpske, Banjaluka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Our patients with diabetic maculopathy (DM) who have established nephropathy of any stage require very careful monitoring and treatment. The correlation between type and degree of DM and diabetic nephropathy was observed in 100 diabetic patients with DM on both eyes. DM is classified into a focal, diffuse, ischemic and mixed form. All patients performed macular optical coherent tomography (OCT) and fluorescein angiography (FA), adhering to the principles of FA performance in patients with nephropathy, as well as all relevant laboratory analyzes with a clinical nephrologist's review, which defined the degree of damage to the kidney features in our patients. A direct correlation between the degree of damage to the renal function and the rate of glomerular filtration and type and degree of maculopathy (χ^2 37.842; df 9; p <0.01) was determined. Ischemic and mixed form of maculopathy are commonly present in our patients with severe and moderate renal impairment (χ^2 15.245; df 3; p <0.01); patients with mixed form of maculopathy have the highest urea values (χ^2 10.390; df 3; p <0.05); patients with ischemic and mixed form of maculopathy have the highest creatinine values (χ^2 11.429; df 3; p <0.01). *Acta Ophthalmologica* 2017;43(1-2):15-18.

Key words: diabetic maculopathy, diabetic nephropathy

Kontakt: Prof. dr Milka Mavija Klinika za očne bolesti UKC RS
Ul. 12 beba bb 78000 Banjaluka RS/BiH
e-mail: milkamavija@yahoo.com