



VILNIAUS UNIVERSITETAS

MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika, Klinikinės medicinos institutas

Eglė Gečaitė, VI kursas, 4 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Jaunų suaugusiųjų diabetinė retinopatija

Diabetic Retinopathy in Young Adults

Darbo vadovė

Lekt. Ieva Šimkienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Eugenijus Lesinskas

Vilnius, 2025

egle.gecaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

TURINYS.....	2
1. SANTRUMPOS.....	3
2. SANTRAUKA	3
3. SUMMARY	4
4. ĮVADAS.....	5
5. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	6
6. LITERATŪROS APŽVALGA	7
6.1 PATOFIZIOLOGIJA.....	7
6.2 KLASIFIKACIJA.....	9
6.3 SIMPTOMAI	11
6.4 DIAGNOSTIKOS METODAI	11
6.4.1 OFTALMOSKOPIJA IR AKIES DUGNO FOTOGRAFIJA.....	11
6.4.2 FLUORESCENCINĖ ANGIOGRAFIJA.....	12
6.4.3 OPTINĖ KOHERENTINĖ TOMOGRAFIJA	13
6.4.4 OPTINĖS KOHERENTINĖS TOMOGRAFIJOS ANGIOGRAFIJA.....	13
6.4.5 ITIN PLATAUS LAUKO TINKLAINĖS VAIZDAVIMAS	14
6.4.6 DIRBTINIS INTELEKTAS	15
6.5 GYDYMAS	16
6.5.1 DIABETINĖS RETINOPATIJOS STEBĖJIMAS.....	16
6.5.2 SISTEMINĖ CUKRINIO DIABETO KONTROLĖ.....	16
6.5.3 PROLIFERACINĖS DIABETINĖS RETINOPATIJOS GYDYMAS.....	18
6.5.4 DIABETINĖS MAKULOS EDEMOS GYDYMAS	20
6.5.5 CHIRURGINIS GYDYMAS	22
6.6 PROGNOZĖ	23
7. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	24
7.1 KLINIKINIS ATVEJIS	24
7.2 APTARIMAS	31
8. IŠVADOS.....	34
9. PASIŪLYMAI	34
10. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	35
11. PRIEDAI	43

1. SANTRUMPOS

1TCD – 1 tipo cukrinis diabetas

2TCD – 2 tipo cukrinis diabetas

Anti-KEAF – kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorius

Ax – ašis (angl. *Axis*)

CD – cukrinis diabetas

Cyl – cilindras (angl. *Cylinder*)

CTS – centrinės tinklainės storis

DI – dirbtinis intelektas

DME – diabetinė makulos edema

DR – diabetinė retinopatija

ETDRS – ankstyvo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas (angl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)

FA – fluorescencinė angiografija

GKRA – geriausias koreguotas regėjimo aštrumas

HbA1c – glikozilintas hemoglobinas

KEAF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius

NPDR – neproliferacinė diabetinė retinopatija

OD – dešinė akis (lot. *Oculus Dexter*)

OKT – optinė koherentinė tomografija

OKTA – optinės koherentinės tomografijos angiografija

OS – kairė akis (lot. *Oculus Sinister*)

PDR – proliferacinė diabetinė retinopatija

PFK – panretininė fotokoaguliacija

Sph – sfera (angl. *Sphere*)

2. SANTRAUKA

Diabetinė retinopatija – tai lėtinė cukrinio diabeto komplikacija, pažeidžianti tinklainės kraujagysles ir sukelianti regėjimo pablogėjimą ar aklumą. Ši liga ilgą laiką nesukelia jokių simptomų, todėl dažnai nustatoma tik pažengusiose stadijose. Jauni suaugusieji, dažniausiai sergantys 1 tipo cukriniu diabetu, dėl ilgesnės ligos trukmės priskiriami didesnės rizikos grupei. Diabetinei retinopatijai būdingos mikroaneurizmos, kapiliarų okliuzija, tinklainės išemijos židiniai ir naujadarinės kraujagyslės. Liga gali sukelti ir diabetinę makulos edemą. Nustatyta, kad diabetinės

retinopatijos patogenezėje svarbų vaidmenį atlieka ne tik kraujagyslių, bet ir tinklainės neuronų bei glijos ląstelių pažeidimai, kurie gali pasireikšti iki matomų kraujagyslių pažeidimų atsiradimo. Diagnozės patvirtinimui ir ligos eigos stebėjimui naudojami modernūs invaziniai ir neinvaziniai tyrimai: optinė koherentinė tomografija, fluorescencinė angiografija, optinės koherentinės tomografijos angiografija ir vis dažniau pritaikomas dirbtinio intelekto technologijų panaudojimas. Gydyto taktika priklauso nuo ligos stadijos. Ankstyvose formose siekiama kontroliuoti sisteminius rizikos veiksnius, tokius kaip hiperglikemija. Ligai progresuojant, skiriamos lazerinės fotokoaguliacijos procedūros, kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitorių ar kortikosteroidų injekcijos. Šio darbo tikslas – aprašyti diabetinės retinopatijos eigą, diagnostiką ir gydymą jauniems suaugusiesiems, remiantis literatūros duomenimis ir klinikiniu pavyzdžiu. Šiame darbe pristatomas 34 metų 1 tipo cukriniu diabetu sergančios pacientės klinikinis atvejis. Po ilgalaikės hiperglikemijos, paskyrus gydymą insulino pompa, jos glikemijos kontrolė žymiai pagerėjo. Nepaisant to, pacientė patyrė diabetinės retinopatijos progresavimą iki proliferacinės stadijos su centrą įtraukiančia diabetine makulos edema.

Raktažodžiai: diabetinė retinopatija, 1 tipo cukrinis diabetas, 2 tipo cukrinis diabetas, jauni suaugusieji, diabetinė makulos edema.

3. SUMMARY

Diabetic retinopathy is a chronic complication of diabetes mellitus that damages the blood vessels in the retina, causing vision impairment or blindness. It is a disease that can be asymptomatic for a long time and is often only detected in its advanced stages. Young adults, who most often suffer from type 1 diabetes, are at a higher risk due to the longer duration of the disease. Diabetic retinopathy is characterised by microaneurysms, capillary occlusions, retinal ischaemia, neovascularisation and may progress to diabetic macular oedema. In addition to vascular lesions, retinal neuronal and glial lesions have been shown to play an important role in the pathogenesis of diabetic retinopathy, and may be present before the appearance of visible vascular lesions. Modern invasive and non-invasive tests such as optical coherence tomography, fluorescein angiography, optical coherence tomography angiography as well as the increasing application of artificial intelligence technologies are being used to confirm the diagnosis and to monitor the disease. Treatment tactics depend on the stage of the disease: the aim is to control systemic risk factors such as hyperglycaemia in the early stages and as the disease progresses, laser photocoagulation procedures, injections of vascular endothelial growth factor inhibitors or corticosteroids are used. The aim of this paper is to describe the course, diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in young adults, based on the literature and a clinical example.

In this paper a case of a 34-year-old female patient with type 1 diabetes mellitus is presented. After prolonged hyperglycaemia, her glycaemic control improved significantly with insulin pump therapy. Nevertheless, the patient experienced progression of diabetic retinopathy to the proliferative stage with centrally involved diabetic macular oedema.

Keywords: diabetic retinopathy, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, young adults, diabetic macular edema

4. ĮVADAS

Cukrinis diabetas (CD) – tai medžiagų apykaitos liga, kuri pasireiškia sutrikusia gliukozės kiekio reguliacija kraujyje (1). Ši liga skirstoma į keletą tipų, tarp kurių pagrindiniai yra 1-o tipo cukrinis diabetas (1TCD) ir 2-o tipo cukrinis diabetas (2TCD) (2). Taip pat išskiriami: jaunatvinis diabetas (MODY), steroidų sukeltas, naujagimių ir gestacinis diabetas (1). Nors 1-o ir 2-o tipo diabeto patofiziologiniai mechanizmai, simptomai ir gydymo metodai skiriasi, abiem atvejais būdingas pagrindinis požymis – padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje (1). Tarptautinės diabeto federacijos (angl. *International Diabetes Federation*) duomenimis, šiuo metu pasaulyje cukriniu diabetu serga 589 milijonai 20–79 metų amžiaus gyventojų (2). Prognozuojama, kad iki 2050 m. šis skaičius išaugs iki 853 milijonų pacientų (2). Lietuvoje CD sergančiųjų skaičius taip pat didėja – nuo 131 836 asmenų 2017 m. iki 169 557 asmenų 2024 metais (3). Remiantis 2024 metų duomenimis, Lietuvoje 20–44 metų amžiaus grupėje 1TCD sergančiųjų asmenų skaičius buvo 3723, o 2TCD – 5307 (3). JAV Ligų kontrolės ir prevencijos centro (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*) analizė nustatė, kad jei naujų diabeto atvejų skaičius išliks stabilus, iki 2060 m. 1TCD sergančiųjų skaičius beveik nesikeis, tačiau sergančiųjų 2TCD skaičius gali išaugti apie 70 % (4). Tačiau jei sergamumas toliau didės, 1 tipo cukrinio diabeto atvejų skaičius išaugs apie 65 %, o 2 tipo – 700 % (4).

Diabetinė retinopatija (DR) yra viena dažniausių cukrinio diabeto komplikacijų, kuri išsivysto iki 30–40 % diabetu sergančių žmonių ir apie 90 % pacientų, kurių cukrinio diabeto trukmė yra ilgesnė nei 20 metų (5,6). Šiuo metu pasaulyje DR serga 103 milijonai žmonių, numatoma, kad iki 2045 metų šis skaičius pasieks 161 milijoną (5). Europoje nuo 2019 iki 2024 metų DR paplitimas padidėjo 2,4 % (2). Liga progresuoja palaipsniui, dažnai be simptomų, kol pažengusioje stadijoje išryškėja ženklus regėjimo pablogėjimas (1). Ši komplikacija, jeigu nėra tinkamai gydoma, gali sukelti įvairaus sunkumo regėjimo sutrikimus ir visišką aklumą (1). Remiantis JAV Ligų kontrolės ir prevencijos centro duomenimis, 2021 metais DR buvo nustatyta 11,64 % cukriniu diabetu sergančių

20–44 metų amžiaus jaunuolių (7). Ši komplikacija yra pagrindinė regėjimo praradimo priežastis darbingo amžiaus asmenims (6,8).

Nors jaunų suaugusiųjų amžiaus ribos mokslinėje literatūroje nėra griežtai apibrėžtos, daugelis tyrimų, nagrinėjančių lėtinių ligų, įskaitant DR, eigą, taiko 18–45 metų amžiaus intervalą, todėl šiame darbe remiamasi tokiu pat pasirinkimu. Jauni asmenys yra itin pažeidžiama cukrinio diabeto komplikacijų grupė. Dėl ilgesnės ligos trukmės jie turi didesnę komplikacijų riziką. Spartus DR sergančiųjų skaičiaus augimas kelia naujus iššūkius visuomenės sveikatai ir reikalauja aktyvesnių prevencinių ir gydymo priemonių šiai amžiaus grupei. Diabetinė retinopatija daro poveikį ne tik sergančiajam, bet ir turi platesnių socialinių bei ekonominių padarinių. Regos netekimas ar sutrikimas reikšmingai mažina darbingumą. Tai lemia ne tik asmeninius finansinius sunkumus, bet ir didesnę našta visuomenei, nes mažėja darbo jėga, didėja nedarbo išmokų poreikis ir sveikatos priežiūros išlaidos. JAV 2022 metais CD gydymo išlaidos siekė 412,9 mlrd. JAV dolerių, o tai rodo didžiulę finansinę naštą sveikatos apsaugos sistemai (9). Lietuvoje 2024 metais vienam pacientui, sergančiam CD, sveikatos priežiūros išlaidos sudarė 1300 JAV dolerių, o bendros su CD susijusios išlaidos šalyje siekė apie 275 milijonus JAV dolerių (2). Taip pat sumažėja sergančiųjų dalyvavimas visuomeniniame gyvenime ir socialinė integracija. Atsižvelgiant į tai, šiame darbe siekiama išsamiau išnagrinėti diabetinės retinopatijos rizikos veiksnius, diagnostiką, gydymo ir prevencines priemones tarp jaunų suaugusiųjų, kad būtų galima sumažinti ligos pasekmes ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę.

5. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas: Remiantis mokslinės literatūros ir klinikinio atvejo pavyzdžiu, įvertinti jaunų suaugusiųjų diabetinės retinopatijos ypatumus, rizikos veiksnius, diagnostikos metodus ir gydymo strategijas.

Darbo uždaviniai:

- Atlikti literatūros apžvalgą apie jaunų suaugusiųjų diabetinės retinopatijos rizikos veiksnius, diagnostikos metodus ir gydymo būdus.
- Atlikti klinikinio atvejo nagrinėjimą, siekiant iliustruoti tipinius ligos požymius, eigą ir gydymo rezultatus.
- Palyginti klinikinio atvejo duomenis su literatūroje aprašytais diabetinės retinopatijos aspektais.

- Pateikti rekomendacijas jaunų suaugusiųjų diabetinės retinopatijos ankstyvai diagnostikai ir ligos prevencijai.

Metodika: Klinikinio atvejo aprašymui gautas pacientės rašytinis sutikimas. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis Google Scholar, UpToDate ir Medline (PubMed) duomenų bazėmis. Atrinktos ne senesnės nei 10 metų publikacijos anglų kalba, naudojant raktinius žodžius ir jų junginius anglų kalba: diabetinė retinopatija, 1 tipo cukrinis diabetas, 2 tipo cukrinis diabetas, jauni suaugusieji, diabetinė makulos edema.

6. LITERATŪROS APŽVALGA

Diabetinė retinopatija yra dažniausia cukrinio diabeto mikrokraujagyslinė komplikacija (10). Liga diagnozuojama gydytojo oftalmologo, atlikus akių dugno tyrimus (1).

6.1 PATOFIZIOLOGIJA

Diabetinės retinopatijos patogenezėje glaudžiai dalyvauja metaboliniai, neurovaskuliniai ir uždegiminiai procesai. Šių pakitimų pagrindas – ilgalaikė hiperglikemija (8,11).

Mikroangiopatija

Pradinėse DR stadijose hiperglikemija sutrikdo metabolinę autoreguliaciją, todėl tinklainės kraujagyslės išsiplečia, jose suintensyvėja kraujotaka (11,12). Padidėjęs gliukozės kiekis skatina pericitų apoptozę, dar labiau silpnindamas autoreguliacijos mechanizmus, todėl sisteminis kraujospūdis tiesiogiai veikia tinklainės kapiliarus (12). Pericitų netekimas silpnina kapiliarų sienelės, lemia mikroaneurizmų formavimąsi ir didina kraujagyslių pralaidumą (10–12). Hiperglikemija taip pat sukelia endotelio ląstelių apoptozę ir skatina jų aktyvumą – jos pradeda gaminti perteklinius bazinės membranos komponentus, tokius kaip IV tipo kolageną ir fibronektiną, dėl to sustorėja bazinė membrana (12). Sustorėjusi bazinė membrana riboja pericitams reikalingų medžiagų patekimą, todėl dar labiau skatinama jų apoptozė (12). Visa tai lemia sutrikusį kraujo-tinklainės barjerą (11). Be to, siaurėja kapiliarų spindis, vystosi jų okliuzija ir tinklainės hipoksija (11,12). Dėl išemijos išsiplečia aplinkiniai kapiliarai, skatinama kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) gamyba (11,12). Šis faktorius didina kraujagyslių pralaidumą, stimuliuoja endotelio ląstelių proliferaciją ir yra pagrindinis proliferacinės diabetinės retinopatijos (PDR) susiformavimo veiksnys (11). Dėl išemijos susidaro į vatą panašūs židiniai ir intraretininės mikrokraujagyslinės anomalijos (10,12).

Metaboliniai keliai

Lėtinė hiperglikemija aktyvina kelis metabolinius mechanizmus, sukeliančius tinklainės kraujagyslių pažeidimus (12). Vienas jų – poliolio kelias (10,12). Jo metu perteklinė gliukozė fermento aldozės reduktazės verčiama sorbitoliu, kuris lemia hiperosmotinį ląstelių pažeidimą (10,12,13). Padidėjusi aldozės reduktazės koncentracija sukelia pažeidimus endotelio, pericitų, Miulerio ir ganglinėse ląstelėse (12). Sunaudotas kofaktorius NADPH yra būtinas ląstelių apsaugai nuo oksidacinio streso (12,13). Taip pat labai svarbus specifinio glikozilinimo galutinių produktų (angl. *Advanced glycation end products* – AGE) susidarymas (12). Šie junginiai susiformuoja nefermentinių reakcijų metu, kai cukrūs jungiasi su baltymais, lipidais bei nukleorūgštimis (12,13). AGE veikia per RAGE receptorius, kuriuos ypač ekspresuoja pericitai (12). Šio proceso metu didėja oksidacinis stresas, uždegimas, skatinama KEAF gamyba, taip prisidedant prie pericitų apoptozės ir angiogenezės (12,13). Baltymo kinazės C, ypač beta izoformos, aktyvacija diacilgliceroliu didina kraujagyslių pralaidumą, skatina leukocitų kaupimąsi kraujagyslėse bei angiogenezę (12,13). Be to, stimuliuojama IV tipo kolageno ir fibronektino gamyba ir kaupimasis, todėl storėja bazinė membrana (12). Hiperglikemija aktyvina ir heksosaminų kelią, kuriame fruktozės-6-fosfatas virsta uridino-5-difosfato-N-acetilgliukozaminu, kuris naudojamas baltymų glikozilinimui (12,13). Modifikuoti baltymai yra siejami su sutrikusiu signalų perdavimu, uždegimo skatinimu ir naujų kraujagyslių formavimusi (12).

Lėtinis uždegimas

Visose DR stadijose stebimas lėtinis mažo intensyvumo uždegimas (11). Pradinėje ligos fazėje svarbiausias uždegiminis procesas – leukostazė (11). Leukocitai kaupiasi tinklainės kraujagyslėse ir jas užkemša (11). Nustatyta, kad uždegiminių citokinų lygis koreliuoja su DR sunkumu (11). Hiperglikemijos aktyvuotos glijos ląstelės taip pat palaiko uždegiminį procesą ir prisideda prie neurovaskulinio pažeidimo (11).

Ankstyva neurodegeneracija

Šiuo metu pripažįstama, kad DR patogenezėje svarbus ne tik kraujagyslių, bet ir nervinių bei glijos ląstelių pažeidimas (10,14). Neuroretininė degeneracija prasideda dar prieš atsirandant pastebimiems būdingiems kraujagyslių pokyčiams (14,15). CD sergantiems pacientams be DR ar sergantiems lengva DR forma, nustatyti plonesni ganglinių ląstelių ir tinklainės nervinių skaidulų sluoksniai nei sveikiems asmenims (15). Manoma, kad šie pokyčiai galėtų būti naudojami kaip ankstyvi DR biožymenys (15). Kitame tyrime D. Le ir bendraautoriai daro prielaidą, kad ankstyvoje DR stadijoje labiau būdingas lazdelių pažeidimas (16).

Hiperglikeminėmis sąlygomis, Miulerio ląstelės neefektyviai verčia toksišką glutamatą į glutaminą, todėl jo perteklius skatina neuronų apoptozę (10,14). Aktyvuotos Miulerio ląstelės ir astrocitai didina KEAF sekreciją, kuri ligos pradžioje yra apsauginis mechanizmas nuo neuronų degeneracijos (12,14). Tačiau ilgalaikis KEAF koncentracijos padidėjimas didina kraujagyslių

pralaidumą ir neovaskuliarizaciją (14). Prouždegiminiai citokinai aktyvuoja mikroglijos ląsteles, kurios pradeda sintetinti dar daugiau prouždegiminių citokinų, glutamatą ir reaktyvias deguonies formas (12,13).

Metabolinė atmintis

Net ir normalizavus gliukozės koncentraciją kraujyje, DR progresavimas gali tęstis dėl metabolinės atminties (17,18). Šį reiškinį lemia keli tarpusavyje susiję veiksniai: oksidacinis stresas, AGE kaupimasis, lėtinis uždegimas ir epigenetiniai pokyčiai, susiformavę dėl ilgalaikės prastos glikemijos kontrolės ir išliekantys po glikemijos normalizavimo (17,18). Epigenetiniai mechanizmai yra susiję su branduolinės ir mitochondrijų DNR metiliniu ir histonų modifikacija, dėl to pakinta genų ekspresija, ypač tų, kurie susiję su uždegiminėmis reakcijomis (17,18). Ilgalaikė hiperglikemija lemia reaktyviųjų deguonies formų kaupimąsi, kurios sukelia mitochondrijų pažeidimus, o tai dar labiau didina oksidacinį stresą ir laisvųjų radikalų gamybą (17,18). Padidėjusi reaktyviųjų deguonies formų koncentracija skatina organizme gaminti ir kaupti AGE produktus, kurie sunkiai pašalinami iš audinių (17). Normalizavus gliukozės kiekį kraujyje, dėl išlikusių mitochondrijų ir DNR pažeidimų didėja oksidacinis stresas, o AGE toliau skatina lėtinį uždegimą, todėl atsiranda uždaras pažeidimų ratas (18). Siekiant išvengti šio reiškinio, ypač svarbus ankstyvas ir intensyvus hiperglikemijos valdymas (18).

6.2 KLASIFIKACIJA

Atliekant oftalmoskopiją galima nustatyti klasikinius DR požymius – mikroaneurizmas, o plyšus susilpnėjusiai kapiliaro sieniei – hemoragijas (8,10). Tarpusavyje jas galima atskirti atlikus fluorescencinę angiografiją (10,19). Taip pat stebimos tinklainės mikrokraujagyslinės anomalijos (angl. *IRMA*) (8). Pastebimos lipidų sankaupos makrofaguose, vadinamos kietaisiais eksudatais (8,10). Be to, matomi į vatos kamuoliukus panašūs židiniai, susidarantys dėl išemijos sukulto aksoplazminės medžiagos kaupimosi aplink ganglinių ląstelių aksonus (8,10). Pažengusioje stadijoje galima matyti venų karolių formavimąsi, kuris susidaro dėl pakaitinės venų dilatacijos ir konstrikcijos, venines kilpas, susidarancias dėl smulkiųjų kraujagyslių okliuzijos ir kompensacinių kraujotakos kelių susiformavimo, retais atvejais – tinklainės blyškumą su baltomis kraujagyslėmis (8,10). Ligai progresuojant išsivysto neovaskuliarizacija – susiformuoja naujadarinės kraujagyslės (8,19). Naujos kraujagyslės gali susidaryti ties regos nervo disku (NVD) ar kitose tinklainės vietose (NVE), dažniausiai tarp sveikos tinklainės ir kapiliarų okliuzijos sričių (8,10). Retesniais atvejais, esant stipriai išemijai, neovaskuliarizacija gali vystytis rainelėje (NVI) (8,10).

Remiantis Ankstyvo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimo (ETDRS) klasifikacija, DR skirstoma į dvi pagrindines formas – neproliferacinę ir proliferacinę DR (20). Neproliferacinė

diabetinės retinopatijos (NPDR) forma pagal sunkumą klasifikuojama į šešias stadijas: nėra DR požymių, labai lengva, lengva, vidutinė, sunki ir labai sunki formos (20). Proliferacinė DR išskiriama į lengvą, vidutinę, aukštos rizikos ir išplitusią diabetinę akių ligą (20). Viena iš dažniausių DR komplikacijų yra diabetinė makulos edema, kuri yra pavojinga regėjimui ir gali išsivystyti bet kurioje DR stadijoje (8). Pagal pažeidimo pobūdį DME skirstoma į išeminę ir neišeminę, trakcinę ir netrakcinę bei židininę ir difuzinę, o pagal centro įtraukimą – į centrą įtraukiančią ir neįtraukiančią formas (20).

Pagal Tarptautinę diabetinės retinopatijos ir diabetinės makulos edemos klasifikaciją (angl. *International Classification of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema*), DR skirstoma į DR nebuvimą, lengvą, vidutinę, sunkią NPDR ir PDR formas (8). DME pagal šią klasifikaciją išskiriama į DME nebuvimą, centrą įtraukiančią ir neįtraukiančią formas (8). DR stadijai nustatyti yra reikalingi šie klinikiniai požymiai:

- Cukrinis diabetas be DR – nerandama jokių DR būdingų pakitimų (8).
- Neproliferacinė DR – neovaskuliarizacijos nėra, tačiau nustatomi kiti DR būdingi pažeidimai (8).
 - Lengvai NPDR būdingos tik mikroaneurizmos (8).
 - Vidutinio sunkumo stadijoje papildomai randamos hemoragijos, kietieji eksudatai bei vatos dėmės (8).
 - Sunkiai NPDR, kartu su minėtais radiniais, būdingas bent vienas iš nurodytų požymių: daugiau nei 20 intraretinių hemoragijų kiekviename kvadrante, aiškūs venų karoliai dvejuose kvadrantuose ar IRMA bent viename kvadrante, tačiau dar nesant proliferacinės retinopatijos požymių (8).
- Proliferacinė DR išsivysto dėl tinklainės išemijos sukkelto naujadarinių kraujagyslių formavimosi (8). Šiai stadijai būdingi sunkios NPDR požymiai bei nustatoma neovaskuliarizacija, stiklakūnio kraujosrūvos ar preretinės hemoragijos (8).
- DME apibrėžiama kaip tinklainės sustorėjimas makuloje (8).
 - Nėra DME – nerandama tinklainės sustorėjimo ar kietųjų eksudatų makuloje (8).
 - Centrą įtraukianti DME – tinklainės sustorėjimas centrinėje, 1 mm skersmens, srityje (8).
 - Centro neįtraukianti DME – tinklainės sustorėjimas toliau nei 1 mm skersmens sritis makuloje (8).

Moshfeghi ir bendraautoriai nustatė, kad be gydymo maždaug 7,9 % lengva NPDR, 13,5 % vidutinio sunkumo ir apie 50 % sunkia NPDR sergančių asmenų per 4 metus pereina į proliferacinę

DR formą (21). Taip pat pastebėta, kad PDR 29 % dažniau pasireiškia jauniems, sergantiems 1TCD, nei 2TCD pacientams, net jei jų ligos trukmė trumpesnė (21).

6.3 SIMPTOMAI

Diabetinė retinopatija vystosi palaipsniui, o ankstyvoje stadijoje simptomų gali nebūti (1,8). Simptomai dažniausiai atsiranda išsivysčius diabetinei makulos edemai ar atsiradus kitoms komplikacijoms (6). Ligai progresuojant, regėjimas pradeda silpti – tampa neryškus, gali atsirasti linijų kreivinimas, pacientai dažnai pastebi atsiradusias „musytes“ (1,10). Atsiradus tinklainės atšokai ar pakraujavimui į stiklakūnį, pacientas gali matyti mirgėjimą, žaibavimą, atsiranda skotomos (1). Be diabetinės retinopatijos, yra ir kitų CD komplikacijų, pasireiškiančių akyse. Rainelės ir akies priekinės kameros kampo neovaskuliarizacija lemia antrinės glaukomos vystymąsi (10,22). Ilgą laiką pacientai nejaučia jokių simptomų, tačiau ligai progresuojant ir formuojantis fibrovaskulinei membranai, priekinės kameros kampas gali užsidaryti, stipriai pakilti akispūdis, atsirasti regėjimo pablogėjimas, rūkas, aureolės aplink šviesos šaltinius, stiprus skausmas (6). Išsivysčius diabetinei kataraktai, pacientams sumažėja regos aštrumas, gali pasireikšti dvejinimasis, sumažėja spalvinio kontrasto suvokimas (6). Kataraktos operacijos atlikimas yra susijęs su padidėjusia DME progresavimo rizika, o tai dar labiau silpnina regėjimo aštrumą (20). Regos suprastėjimas gali pasireikšti tiek vienoje, tiek abejose akyse (6). Galiausiai regos pablogėjimas gali būti negrįžtamas ir išsivystyti aklumas (1).

6.4 DIAGNOSTIKOS METODAI

6.4.1 OFTALMOSKOPIJA IR AKIES DUGNO FOTOGRAFIJA

Akių dugno apžiūra, arba oftalmoskopija, yra diagnostikos metodas, kurio metu, naudojant plyšinę lempą, galima apžiūrėti tinklainės, regos nervo disko ir tinklainės kraujagyslių būklę bei fiksuoti diabetinės retinopatijos aktyvumą (6,8). Atliktos akių dugno nuotraukos yra naudingos ilgalaikiam ligos progresijos, naujų kraujagyslių atsiradimo ir atsako į gydymą sekimui ir dokumentacijai (8). Oftalmoskopijos metu gali būti sudėtinga pastebėti smulkius, ankstyvus tinklainės pokyčius (8). Tiksliausi rezultatai atliekant nuotraukas gaunami naudojant vyzdį plečiančius lašus ir plataus kampo (100°–200°) vaizdo technologiją (23). Kai kuriose šalyse, pavyzdžiui, Jungtinėje Karalystėje, akių dugno nuotraukos integruojamos į telemedicinos sistemą (20). Sveikatos specialistai pirminėje sveikatos priežiūros grandyje yra apmokomi atlikti akių

dugno fotografijas, kurios vėliau nuotoliniu būdu siunčiamos oftalmologų ar optometrininkų vertinimui (23,24). Pacientams, kuriems nustatoma sunkesnė nei vidutinio sunkumo NPDR ar DME, rekomenduojamas tolimesnis vizitas pas oftalmologą (8). Vis dažniau yra tyrinėjamas išmaniųjų telefonų pritaikymas atliekant akių dugno nuotrauką, tam naudojant specialius optinius priedus (25). Išmaniaisiais telefonais atliktų nuotraukų raiška viršijo Jungtinės Karalystės Nacionalinės sveikatos tarnybos (NHS) nustatytus reikalavimus, taikomus DR vaizdų analizei (25). Tokiu būdu gautų nuotraukų vertinimas pasižymėjo pakankamu jautrumu ir specifiskumu, ypač diagnozuojant PDR, todėl galėtų būti sėkmingai pritaikytas klinikinėje praktikoje (25). Šios technologijos ypač naudingos stebint pacientus, gyvenančius toli nuo gydymo įstaigų, ir siekiant sumažinti specialistų trūkumo problemą (6,23,24).

6.4.2 FLUORESCENCINĖ ANGIOGRAFIJA

Fluorescencinė angiografija (FA) yra invazinis tyrimas, kurio metu į kraują suleidžiama kontrastinė medžiaga – 5 ml 10 % natrio fluoresceino, o vėliau atliekamos akių dugno nuotraukos, kuriose matomos tinklainės ir gyslainės kraujagyslės (6,19,26). Yra išskiriamos šešios FA fazės – gyslainės, arterinė, arterinė-veninė, veninė, recirkuliacijos ir vėlyvoji (6,19). Šis tyrimo metodas leidžia įvertinti tinklainės kraujagyslių būklę ir pokyčius, būdingus DR: mikroaneurizmas, kurios atrodo kaip hiperfluorescuojantys taškai, kapiliarų užpildymo ir pralaidumo defektus (19,26). Vienas svarbiausių FA privalumų – galimybė nustatyti naujadarines kraujagysles, o tai yra svarbu siekiant atskirti NPDR nuo PDR (19,27). Be to, FA padeda diferencijuoti diabetinės makulos edemos tipus bei įvertinti makulos išemijos dydį (19,27). Šiuo metodu galima nustatyti 72 % daugiau diabetinės retinopatijos pažeidimų, kurie nematomi tiesioginiu oftalmoskopu (26). Itin plataus lauko FA leidžia įvertinti neperfuzuojamas tinklainės zonas, kurios siejamos su DR sunkumu (28). Šios sritys dažniausiai randamos vidurinėje ir tolimojoje tinklainės periferijoje ir įprastai nėra matomos Ankstyvo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimo (angl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) analizėse (28). Vertinant fluorescencinę ir optinę koherentinę tomografijos angiografiją (OKTA), OKTA yra jautresnė išeminių zonų ir mikroaneurizmų aptikimui, tačiau FA tiksliau įvertina makulos edemą ir jos tipus (27). Dažniausiai pasireiškiantis šalutinis poveikis yra pykinimas, taip pat gali atsirasti kontrastinės medžiagos ekstravazacija po oda, bradikardija, hipotenzija ar alerginė reakcija (19). Šis tyrimas kontraindikuotinas pacientams, kuriems pasireiškė alergija fluoresceinui, yra inkstų nepakankamumas, nėštumas, astma arba didelio laipsnio širdies nepakankamumas (6,19).

6.4.3 OPTINĖ KOHERENTINĖ TOMOGRAFIJA

Optinė koherentinė tomografija (OKT) yra neinvazinis diagnostikos metodas, leidžiantis įvertinti tinklainės pokyčius, nukreipiant į akį šviesos spindulį, kuris atsispindi nuo tinklainės struktūrų (6). Pagal išmatuotą atspindžio laiką sudaromas detalus tinklainės sluoksnių vaizdas 2-10 μm skiriamąja geba (6). Gautuose OKT vaizduose galima matyti sustorėjusius tinklainės sluoksnius, skysčio kaupimąsi, epiretininę membraną ir vitreomakulinę traukijos požymius (6,8,29). Tyrimo atlikimas yra apsunkintas pacientams, kurių akių terpės yra neskaidrios, pavyzdžiui, esant lęšiuko ar stiklakūnio drumstims, taip pat pacientams, kurių regos aštrumas labai prastas, todėl jie negali fiksuoti žvilgsnio (6). Be to, naudojant OKT, galima nustatyti diabetinę makulos edemą (8). Lyginant sveikus ir cukriniu diabetu sergančius asmenis, net prieš išsivystant DR ar esant lengvam jos laipsniui, OKT nustatytas progresuojantis tinklainės plonėjimas, ypač nervinių skaidulų ir ganglinių ląstelių sluoksniuose (15,29). Šie pokyčiai buvo susiję su ilgesne CD trukme ir nepriklausė nuo gliukoto hemoglobino (HbA1c) reikšmių, DR buvimo ar progresavimo (29). Tai rodo, kad tinklainės diabetinės neuropatijos pakitimai atsirado dar prieš išsivystant mikrovaskuliniams tinklainės pažeidimams (29). David Le ir bendraautorių tyrime pastebėta, kad sergant lengva NPDR, sumažėja elipsoidinio sluoksnio, kuriame sutelktos fotoreceptorių mitochondrijos, OKT signalo intensyvumas, o ligai progresuojant, didėja tinklainės pigmentinio epitelio signalo intensyvumas (16). Šie pokyčiai ryškiausi perifovealinėje ir parafovealinėje srityse, centrinei duobutei išliekant nepakitusiai, todėl daroma prielaida, kad ankstyvai diabetinei retinopatijai būdingesnis lazdelių pažeidimas (16).

Be tinklainės struktūrinių pokyčių, optinė koherentinė tomografija leidžia įvertinti ir gyslainės būklę (30). Gyslainė aprūpina deguonimi ir reikalingomis medžiagomis išorinius tinklainės sluoksnius bei avaskulinę centrinę duobutę (30). Sergantiems DR gyslainės kraujagyslių indekso sumažėjimas nustatomas ankstyvoje ligos stadijoje, o gyslainės sustorėjimas po centrine duobute būdingas sunkiai neproliferacinei ir proliferacinei formoms (30). Dar prieš atsirandant DR požymiams, gyslainėje nustatomas kraujotakos sumažėjimas (30). Manoma, kad dėl to išsivysto tinklainės pigmentinio epitelio sluoksnio išemija, kuri skatina KEAF sekreciją (30). Vėlesnėse ligos stadijose gyslainės sustorėjimas siejamas su naujadarinių kraujagyslių atsiradimu (30).

6.4.4 OPTINĖS KOHERENTINĖS TOMOGRAFIJOS ANGIOGRAFIJA

Optinės koherentinės tomografijos angiografija (OKTA) yra pažangus neinvazinis tyrimo metodas, kuris leidžia pavaizduoti tinklainės ir gyslainės kraujagysles įvairiuose audinių gyliuose (31). OKTA yra funkcinis OKT papildymas, kurio metu pakartotinai skenuojama tinklainė,

fiksuojaama nuo jos atsispindėjusi šviesa ir nustatomi pokyčiai tarp skirtingų vaizdų (31). Kadangi tinklainėje eritrocitai juda tik kraujagyslėse, šie pokyčiai leidžia pavaizduoti perfuzuojamų kraujagyslių piešinį kapiliarų lygmenyje (31). Skirtingai nei fluorescencinei angiografijai, šiam tyrimui nereikia naudoti kontrastinės medžiagos, o tai itin palengvina atlikimą pacientams, kurie yra alergiški ar netoleruoja kontrasto (31). OKTA gali atskirti tris tinklainės kapiliarų tinklo sluoksnius – paviršinį, vidurinį ir gilųjį, todėl tiksliau galima įvertinti tinklainės pažeidimus, tačiau klinikinėje praktikoje dažniau skenuojami du sluoksniai – paviršinis ir gilusis (31). Naudojant OKTA, DR požymius galima aptikti dar prieš išsivystant klasikiniams jos požymiams (31). Šiuo metodu taip pat galima atpažinti intraretinines mikrokraujagyslines anomalijas, regos disko ir kitų tinklainės sričių neovaskuliarizaciją, įvertinti kraujagyslių vingiuotumą ir tankį bei foveos avaskulinės zonos parametrus (32).

Dimitrova ir bendraautorių duomenimis, 2TCD sergantiems pacientams be diabetinės retinopatijos buvo stebėtas kapiliarų tankio sumažėjimas tiek paviršiniame, tiek giliajame sluoksniuose bei sumažėjusi kraujo tėkmė ir išsiplėtusi foveos avaskulinė zona (33). Tuo tarpu 1 tipo CD pacientams rastas tik giliojo kapiliarų sluoksnio suplonėjimas, be reikšmingų kraujotakos pokyčių (34). OKTA taip pat aiškiau vaizduoja išemines zonas nei fluorescencinė angiografija (27,32). FA vaizduose hipoperfuzinės sritys atrodo neryškios, o OKTA leidžia tiksliau apibrėžti jų ribas ir įvertinti kiekybiškai (27,32). OKTA mikroaneurizmos dažniausiai atrodo kaip nedideli kapiliarų išsiplėtimai ar deformacijos (32). Visgi dalies jų aptikti nepavyksta, manoma, kad dėl jose esančios silpnos, turbulentinės ir netolygios kraujotakos, kurios OKTA neužfiksuoja (32). Taip pat šis metodas tinkamas stebėti gydymo kraujagyslių endotelio augimo faktorių inhibitoriais (anti-KEAF) veiksmingumą (32). Lyginant optinę koherentinę tomografiją ir optinės koherentinės tomografijos angiografiją, nustatyta, kad OKT yra tinkamesnė vertinti naujai susiformavusias kraujagysles, tačiau OKTA tiksliau atspindi neovaskuliarizacijos regresijos ar reaktyvacijos vertinimą po gydymo (35). Pagrindinis OKTA trūkumas – tyrimas neleidžia įvertinti kraujo-tinklainės barjero pralaidumo, kuris įprastai yra matomas atliekant FA (31).

6.4.5 ITIN PLATAUS LAUKO TINKLAINĖS VAIZDAVIMAS

Itin plataus lauko tinklainės vaizdavimo technologija (angl. *Ultra-widefield imaging*) suteikia galimybę apžiūrėti tolimąją tinklainės periferiją, kuri apima 110°–220° regos lauko (36). Ši sistema gali būti pritaikoma atliekant akių dugno fotografiją ar fluorescencinę angiografiją (36). Standartiškai naudojant 7 laukų Ankstyvo gydymo diabetinės retinopatijos tyrimo schemas galima stebėti apie 30 % tinklainės paviršiaus, o ši technologija leidžia matyti iki 80 % tinklainės (37).

Tyrimai rodo, kad periferiniai pažeidimai, matomi tik itin plataus lauko vaizduose, gali būti iki 4,7 karto labiau susiję su didesne diabetinės retinopatijos progresavimo rizika (37).

6.4.6 DIRBTINIS INTELEKTAS

Dirbtinis intelektas (DI) užima vis didesnę vietą diabetinės retinopatijos diagnostikoje ir stebėjime. Viena dažniausiai medicinoje taikomų DI sričių yra gilusis mokymasis (angl. *deep learning*), kurio veikimas pagrįstas dirbtiniais neuroniniais tinklais (38,39). Jie imituoja žmogaus smegenų veikimo modelį ir gali būti pritaikomi akių vaizdų analizei (38,39). Šios technologijos ypač naudingos pacientų atrankos programose, nes gali patikimai aptikti DR ir DME, įskaitant jos lokalizaciją tinklainėje (39,40). Nustatant pacientus, sergančius diabetine retinopatija, sistema pasiekė 87,27 % tikslumą, teisingai aptiko sergančius asmenis 83,76 %, o sveikų pacientų nepriskyrė prie sergančių 90,82 % (39). Tačiau dėl skirtingų populiacijų ir skirtingų naudojamų OKTA prietaisų, testuose su išorine informacija, tikslumas buvo mažesnis (41).

Lyginant VeriSee algoritmą su oftalmologų diagnostika, DI jautrumas buvo didesnis, tačiau specifiškumas – mažesnis (42). Tai reiškia, kad gydytojai geriau atskiria sveikas akis nuo pažeistų, tačiau VeriSee rečiau praleidžia DR atvejus (42). Pastebėta, kad gydytojai linkę praleisti smulkius pažeidimus, jei nuotraukos buvo vertinamos ilgą laiką, ryškioje aplinkoje ar buvo prastos kokybės (42). Kitas dirbtinio intelekto modelis buvo sukurtas siekiant aptikti DME, remiantis akių dugno nuotraukomis (40). Modelio taikymo imitacija, atlikta naudojant Indijos duomenų rinkinį, nustatė, kad algoritmas gali 22 % sumažinti klaidingai teigiamų regėjimui pavojingos DR siuntimų oftalmologui skaičių (40). Jungtinėje Karalystėje įrengtos specializuotos OKT klinikos, kurios veikia kaip tarpinė grandis tarp pirminės DR patikros ir konsultacijos pas specialistą (40). Į šias klinikas nukreipiami pacientai, kuriems nustatyta lengva NPDR ir įtariama DME, nes klaidingai teigiamų DME diagnozių skaičius po pirminės patikros gali siekti iki 86 % (40). Tokiose situacijose DI algoritmai galėtų būti naudojami kaip antrasis vertintojas (40). Taip pat DI būtų galima pritaikyti prevencinės programos patikrose, kurias galėtų vertinti ne oftalmologai, nes vidaus ligų gydytojų vertinimo jautrumas ir specifiškumas buvo gerokai mažesnis nei algoritmo (42).

Derinant dirbtinį intelektą su itin plataus lauko fluorescencine angiografija, galima nustatyti neovaskuliarizaciją ir kapiliarų pralaidumo padidėjimą (43). Tačiau dėl tokių priežasčių, kaip stiklakūnio hemoragijos, naujadarinės kraujagyslės rainelėje ar už FA matomo tinklainės lauko, oftalmologai PDR nustatė dažniau, nei ją fiksavo sistema (43). Tai parodo, kad, nepaisant to, jog DI yra svarbus pagalbinis įrankis, galutinę diagnozę ir sprendimus vis dar turi priimti specialistas (43).

Naudojant autonominę dirbtinio intelekto sistemą, 100 % pacientų iki 21 metų pilnai užbaigė patikrą, palyginti su 22 % įprastinių siuntimų grupėje (44). 85 % jaunuolių, kuriems atlikta patikra

DI, ateityje norėtų rinktis DI pagrįstą patikrinimą, o 57 % teigė, jog rinktųsi tradicinį vizitą pas oftalmologą (44).

6.5 GYDYMAS

6.5.1 DIABETINĖS RETINOPATIJOS STEBĖJIMAS

Sergant 1TCD, oftalmologo konsultacija turėtų būti paskirta po penkerių metų nuo diagnozės nustatymo, o 2TCD sergantiems pacientams akių dugno apžiūra turėtų būti atlikta iš karto po ligos patvirtinimo (1). Patikros metu tinklainėje nenustačius DR požymių, pakartotinė konsultacija reikalinga po 1–2 metų, tačiau atsiradus pakitimų, vizitai turėtų būti kasmetiniai ar dažnesni (1,8).

Remiantis Lietuvos akių gydytojų draugijos rekomendacijomis, pacientai, kuriems pokyčių tinklainėje nenustatyta, turėtų profilaktiškai apsilankyti pas oftalmologą kartą per metus (41). Esant lengvai NPDR formai, rekomenduojama akių būklę vertinti kas 6–12 mėn., vidutinei – kas 3–6 mėn., o sunkiai – stebėjimas turėtų būti atliekamas kas 3–4 mėnesius (41). Nustačius PDR, vizitai turėtų būti dažnesni – kas 2–3 mėn., o po gydymo, kai PDR būklė yra stabili, stebėjimas vyksta kas 6–12 mėn. (41). Išsivysčius DME, stebėjimo dažnumas priklauso nuo pažeidimo lokalizacijos – jeigu ji neapima centro, pacientai turėtų apsilankyti kas 3–6 mėn., o jei pažeidimas apima centrą, vizitai turėtų būti kas 1–3 mėn. (41). Kiekvieno vizito metu reikia nustatyti geriausią koreguotą regėjimo aštrumą, pamatuoti akispūdį bei atlikti tinklainės apžiūrą tiesioginiu ar netiesioginiu oftalmoskopu, plyšine lempa ar atliekant akių dugno nuotraukas (8). Įtariant rainelės neovaskuliarizaciją ar padidėjusį akispūdį, reikėtų atlikti gonioskopiją (8). Išsamesni tyrimai, tokie kaip fluorescencinė angiografija ar optinė koherentinė tomografija, taikomi priklausomai nuo nustatytos DR stadijos ir klinikinės situacijos (8).

6.5.2 SISTEMINĖ CUKRINIO DIABETO KONTROLĖ

Pacientams, sergantiems CD, kuriems nėra nustatyta DR ar yra lengva arba vidutinė NPDR, rekomenduojama sutelkti dėmesį į CD valdymą, o ne intraokulinį gydymą (1,8). Pagrindiniais DR išsivystymo veiksniais įvardijami ilgesnė diabeto trukmė ir prasta glikemijos kontrolė (45,46). Nustatyta, kad 1TCD pacientams, PDR išsivysto 1,2 % atvejų, kai ligos trukmė trumpesnė nei 10 metų, tuo tarpu sergant ilgiau nei 35 metus – 67 % (47). Jaunesniems pacientams rekomenduojama agresyvesnė glikemijos kontrolė (1). Dėl didesnės hipoglikemijos rizikos ir poliligotumo, vyresnių pacientų glikozilinto hemoglobino (HbA1c) tikslas individualizuojamas iki $\leq 7,5$ % ar $\leq 8,0$ % (1,48). Tuo tarpu jaunesni pacientai, neturintys CD komplikacijų, turėtų siekti išlaikyti $\text{HbA1c} \leq 6,5$ %, o

diagnozavus lengvą DR – $\leq 7\%$ (1). Glikemijos valdymui 2TCD pacientai turėtų vartoti metforminą, tačiau šis vaistas kontraindikuotinas tiems, kurių glomerulų filtracijos greitis < 30 ml/min (48). Taip pat galimi kiti preparatai, tokie kaip tiazolidinedionai, sulfonilkarbamidai, meglitinidai, α -gliukozidazės inhibitoriai, į gliukagoną panašaus peptido 1-ojo receptorių agonistai, dipeptidilpeptidazės-4 inhibitoriai, natrio-gliukozės pernešėjų-2 inhibitoriai bei insulinas, kuris ypač svarbus sergant 1TCD (48). Populiarėjant GLP-1 receptorių agonistų vartojimui, buvo tirtas semagliutido poveikis DR per 3 metus (49). Nors pasireiškė ankstyvo pablogėjimo požymiai, tačiau vaistas nesukėlė ilgalaikio DR pablogėjimo (49). Lyginant insulino pompų ir daugkartinių injekcijų terapijos skirtumus jauniems pacientams, nustatyta, kad pompos leidžia pasiekti geresnę glikemijos kontrolę ir dienos metu reikalingos mažesnės insulino dozės (50). Uždaros kilpos sistema, dar vadinama dirbtine kasa, automatiškai reguliuoja insulino leidimą pagal nuolatinis gliukozės matavimo duomenis (51). Tyrimų duomenimis, ši sistema reikšmingai padidina laiką tikslinėse glikemijos ribose, lyginant su kitomis insulino terapijomis (51). Kita pažangi terapijos kryptis – kasos salelių transplantacija (52). Hering ir bendraautorių 3 fazės klinikiniai tyrimai nustatė, kad praėjus 1 metams po transplantacijos, 87,5 % pacientų pasiekė $HbA1c < 7,0\%$, o po 2 metų – 71 % (52). Be to, vidutiniškai 52,1 % pacientų nereikėjo egzogeninio insulino (52). Tačiau po 10 metų ilgalaikė insulino nepriklausomybė išliko 4,8 % pacientų (53). Nepaisant to, $HbA1c$ išliko reikšmingai mažesnis nei prieš transplantaciją (53). Nuolatinės gliukozės stebėjimo sistemos naudojimas siejamas su mažesne DR ir PDR išsivystymo rizika (45). Tačiau vien tik insulino pompos naudojimas nebuvo efektyvus stabdant DR (45). Kito tyrimo duomenimis, pompos naudojimas sumažino DR riziką 1TCD sergantiems jaunesniems asmenims (46). Manoma, kad šie rezultatai pasiekti dėl mažesnių glikemijos svyravimų, dažnesnių kontrolinių apsilankymų pas specialistus ir ilgesnio laiko, praleisto tikslinėse glikemijos ribose (46). Laikas tikslinėse ribose (angl. *time in range* – TIR) yra apibrėžiamas kaip laikas, kurio metu glikemija yra tarp 3,9–10,0 mmol/l, jis turėtų sudaryti $> 70\%$ paros (1,54). Nustatytas ryšys tarp TIR sumažėjimo ir sunkesnės DR išsivystymo (54). Pacientams, neturėjusiems DR ir palaikiusiems gerą glikemijos kontrolę ($HbA1c < 7\%$), per ketverius stebėjimo metus neišsivystė regėjimui grėsminga retinopatija, o 78 % neišsivystė ir lengva DR (55). Tačiau 0,8 % tų, kuriems $HbA1c$ buvo virš 7 %, progresavo regėjimui grėsminga retinopatija (55). Kitas rodiklis, galintis pakeisti $HbA1c$ matavimą, yra trigliceridų ir gliukozės indeksas (56). Jis yra apskaičiuojamas pagal formulę $\ln(TG(mg/dL) \times GLU(mg/dL) / 2)$, naudojant alkio trigliceridų ir gliukozės koncentracijos rezultatus (56). Šio indekso padidėjimas yra siejamas su didesne DR išsivystymo rizika (56). Tačiau staigus glikemijos pagerėjimas gali sukelti paradoksinį reiškinį, kurio metu pasireiškia ankstyvas DR pablogėjimas (57). Toks progresavimas nustatomas 10–20 % pacientų po glikemijos kontrolės pagerėjimo praėjus nuo 3 mėnesių iki 3 metų (57,58). Šis pažeidimas dažnesnis, kai $HbA1c$ sumažėja daugiau nei 1,5–3 % per 3–6 mėnesius, esant ilgai CD trukmei, aukštam

pradiniam HbA1c ir pažengusiai DR prieš pradedant gydymą (57,58). Kitame tyrime, stebint pacientus po automatizuotos insulino sistemos paskyrimo, buvo nustatyta, kad pagrindiniai rizikos veiksniai buvo aukšta pradinė HbA1c ir mažo tankio lipoproteinų koncentracija, o HbA1c pokytis nebuvo reikšmingai susijęs su DR progresavimu (59). Ilgalaikėje perspektyvoje, DR progresija yra retesnė tiems pacientams, kurių glikemija išliko žemesnė, nepaisant to, kad jiems pasireiškė ankstyvas DR pablogėjimas (57,58).

Be glikemijos rodiklių, svarbūs ir kiti sisteminiai veiksniai, galintys didinti DR progresavimą. Nustatyta, kad mažiau nei penktadalis pacientų, kurie lankosi tretinėse gydymo įstaigose, yra pasiekę optimalią glikemijos, kraujospūdžio ir lipidų kontrolę (60). Rekomenduojamos kraujospūdžio ribos turėtų būti < 130/80 mmHg (1). Nustatyta, kad renino-angiotenzino-aldosterono sistemos blokatorių vartojimas, ypač angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, yra susijęs su mažesne DR išsivystymo ir progresijos rizika (61). Tuo tarpu kalcio kanalų blokatoriai turėtų būti skiriami atsargiau, nes gali nežymiai bloginti DR išeitis (61). Taip pat yra svarbi dislipidemijos kontrolė (1). Esant izoliuotai padidėjusiems kraujospūdžio ar lipidų rodikliams, bet normaliai glikemijai, DR rizika stipriai nepadidėja (60). Tačiau lyginant pacientus, kurių visi trys rodikliai yra optimalūs, su tais, kurių glikemijos kontrolė yra prasta ir yra padidėjęs kraujospūdis ar lipidų koncentracija, nustatyta beveik penkis kartus didesnė DR rizika (60). Palyginus, pacientams tik su aukštais gliukozės koncentracijos rodikliais, rizika padidėjo 2,5 karto (60). Antsvoris ir nutukimas nebuvo nustatyti kaip DR rizikos veiksniai, tačiau pilvinis nutukimas susijęs su didesne rizika (62). Magnio trūkumas buvo nustatytas 44 % asmenų, sergančių 2TCD (63). Hipomagnezemia reikšmingai siejasi su prasta glikemijos kontrole (63). Šioje pacientų grupėje dažniau diagnozuota tiek NPDR, tiek PDR (63). Vitamino D trūkumo įtaka DR rizikai nustatyta tik tiems pacientams, kurių glikemijos kontrolė buvo gera (64). Nėštumas taip pat gali sukelti DR progresavimą, ypač 1TCD pacientėms, kurioms DR buvo išsivysčiusi prieš pastojimą (65). PDR dažnis ankstyvuoju nėštumo periodu buvo panašus tiek nėščiųjų, tiek bendroje CD sergančiųjų populiacijoje (atitinkamai 6,1 % ir 6,81 %), tačiau artėjant gimdymui, PDR buvo dažnesnė tarp nėščiųjų – 8,2 % (65). Pacientėms, sergančioms cukriniu diabetu, tinklainės apžiūra turėtų būti atlikta pirmojo nėščiųjų patikrinimo metu (8). Jeigu pakitimų nenustatoma, pakartotinis apsilankymas rekomenduojamas 28-ą nėštumo savaitę, tačiau pasireiškus DR – papildoma apžiūra turėtų būti atlikta 16–20 nėštumo savaitę (8).

6.5.3 PROLIFERACINĖS DIABETINĖS RETINOPATIJOS GYDYMAS

Remiantis Lietuvos akių gydytojų draugijos rekomendacijomis, nustačius proliferacinę DR, rekomenduojama atlikti panretinę lazerinę fotokoaguliaciją (PFK) (41).

Lazerinė fotokoaguliacija yra procedūra, kurios tikslas yra apsaugoti likusias sveikas tinklainės sritis (6). Vietinėje neįtautoje, pasitelkiant gydomąjį lęšį, atliekama išeminių tinklainės plotų koaguliacija lazerio spinduliu, tačiau centrinė tinklainės dalis lieka nepažeista (6). Dažniausiai vienos procedūros metu atliekama 1600–3000 taškų koaguliacija (8). Koaguluotose vietose susidaro atrofiniai židiniai, kuriuose išlieka deguonies persiskverbimas iš gyslainės į gretimas tinklainės sritis (6). Dėl to sumažėja bendras tinklainės deguonies poreikis ir hipoksija (6). Šie pokyčiai slopina angiogeninių faktorių, įskaitant kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus, gamybą (6). Dėl šių savybių išsivysčiusiose šalyse panretinalinė fotokoaguliacija laikoma vienu iš pagrindinių sunkios neproliferacinės ir proliferacinės DR gydymo metodų (8).

Tačiau daugėja įrodymų, kad anti-KEAF injekcijos yra veiksmingos pacientams su PDR (66). Anti-KEAF – tai vaistai, slopinantys kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus veikimą, taip stabdydami neovaskuliarizaciją (41). Lyginant ranibizumabo ir panretinalinės fotokoaguliacijos efektyvumą per dvejus metus, regėjimo aštrumo pagerėjimas pagal ETDRS skalę buvo + 2,8 raidės ranibizumabo grupėje ir + 0,2 raidės fotokoaguliacijos grupėje (67). Ypač anti-KEAF injekcijos buvo naudingos tiems pacientams, kurie sirgo pirmine arterine hipertenzija, pažengusia proliferacine DR ar prieš tai nebuvo gydyti lazerine terapija (66). Ilgalaičių, penkerių metų, stebėjimų duomenimis, tiek lazerinė fotokoaguliacija, tiek ranibizumabo injekcijos sukelia panašų regos aštrumo pagerėjimą (68). Gross ir bendraautorai atliko tyrimą, kurio metu siekė išsiaiškinti, ar injekcijų retinimas, taikant gydymą ranibizumabu, leidžia išlaikyti pasiektą regos funkcijos pagerėjimą (68). Vidutiniškai buvo skiriamos 7 injekcijos per pirmus metus, vėliau mažinant iki 3, o penktaisiais metais daugiau nei pusei pacientų buvo skiriama bent viena injekcija (68). Nepaisant gydymo retinimo, 46 % pacientų buvo stebimas stabilus, bent dviejų pakopų, diabetinės retinopatijos sunkumo skalės (*angl. Diabetic Retinopathy Severity Scale*) ir regėjimo aštrumo pagerėjimas (68). Taip pat nustatyta, kad anti-KEAF injekcijos buvo pranašesnės prieš PFK stabdant DME išsivystymą (66–68).

Kaip ir bet kuris gydymas, fotokoaguliacija gali sukelti nepageidaujamų reiškinių (69). Tarp jų – centrinės duobutės nudegimai, regos lauko defektai, susilpnėjęs naktinis ir spalvinis matymas, tinklainės fibrozės atsiradimas ir susidarę lazeriniai randai, taip pat galimos subretininės ar stiklakūnio kraujosrūvos (8,69). Reikšmingų skirtumų taikant anti-KEAF ir PFK gydymą tarp tokių komplikacijų, kaip rainelės neovaskuliarizacija ar glaukoma, nebuvo pastebėta (68). Tačiau pacientams, gydomiems injekcijomis, stebėtas mažesnis periferinio regos lauko praradimas, rečiau išsivystė stiklakūnio hemoragijos ir trakcinė tinklainės atšoka bei buvo reikalinga vitrektomija (67,68,70). Beveik pusei gydytų pacientų išsivystė stiklakūnio hemoragijos, iš jų 41 % pacientų lazerio grupėje atlikta vitrektomija, tuo tarpu injekcijų grupėje – 22 % (68). Nors įrodymų patikimumas buvo nedidelis, tyrimai nenustatė ryšio tarp anti-KEAF injekcijų dažnio ir bendro

mirtingumo, tačiau 0,5 % pacientų išsivystė endoftalmitas (67,71,72). Jei pacientas patiria stiprų nerimą ar skausmą atliekant PFK procedūrą plyšine lempa, galima atlikti netiesioginę PFK operacinėje, taikant subtenonalinę nejautrą (8). Tokiu būdu gali būti apsunkinta periferinių tinklainės sričių vizualizacija ir adekvatus jų gydymas (8).

Taip pat buvo atkreiptas dėmesys į pacientų, sergančių proliferacine DR, stebėjimo tęstinumo praradimo per ketverius metus problemą (73). Nustatyta, kad 25,4 % pacientų neatvyko į pakartotines konsultacijas (73). Iš jų 28 % buvo atlikta panretinalinė koaguliacija, o 22,1 % – anti-KEAF injekcijos (73). Manoma, kad didesnę pacientų stebėjimo netekimą galėjo lemti lazerinio gydymo metu patirtas didesnis skausmas (73). Taip pat į vizitus dažniau neatvykdavo jaunesni žmonės (73). Tikėtina, kad tai buvo susiję su darbiniais įsipareigojimais ar prastesnėmis draudimo sąlygomis šalyse, kuriose vyrauja mokama medicinos sistema (73). Tyrimo su pacientais, kurie po anti-KEAF ar fotokoaguliacijos į kitą vizitą atvyko po daugiau nei 6 mėnesių, duomenimis, didesnis regėjimo aštrumo praradimas nustatytas pacientams, gydytiems injekcijomis (74). Taip pat šiems pacientams dažniau išsivystė trakcinė tinklainės atšoka ir rainelės neovaskuliarizacija (74). Pacientams, kurie yra linkę praleisti apsilankymus, gali būti naudingesnis gydymas panretinaline fotokoaguliacija (74).

6.5.4 DIABETINĖS MAKULOS EDEMOS GYDYMAS

Remiantis Tarptautinės oftalmologų tarybos rekomendacijomis, nustačius centro neįtraukiančią DME, rekomenduojamas stebėjimas, iki edema taps centrą įtraukiančia, arba gydymas židinine (angl. *focal*) ar tinklelio (angl. *grid*) fotokoaguliacija (8). Židininė koaguliacija atliekama vietinėje nejautroje, naudojant specialų centrinės tinklainės srities gydomąjį lęšį (6). Šioje zonoje lazerio koaguliacijos taškai būna mažesnio skersmens ir trumpesnės trukmės nei atliekant panretininę fotokoaguliaciją (6). Gydymas atliekamas taikant į padidėjusio pralaidumo mikroaneurizmas (6). Siekiant sumažinti lazerinio gydymo sukeltą tinklainės pažeidimą, galima naudoti ikislenkstinę lazerinę terapiją (75). Jos efektas yra toks pat geras, kaip ir standartinės koaguliacijos, tačiau susidaro mažiau tinklainės randų (75).

Nustačius centrą įtraukiančią DME, pirmo pasirinkimo gydymas yra anti-KEAF, o jeigu gydymas neefektyvus, siūloma atlikti lazerinį ar kortikosteroidų gydymą (41). Tarptautinės oftalmologų tarybos rekomendacijose nurodomos trys gydymo strategijos pacientams, kuriems pasireiškė centrą įtraukianti DME, su išlikusiu geru regėjimo aštrumu virš 0,63 (8). Anti-KEAF galima pradėti skirti diagnozavus DME, tik pasireiškus jos progresijai arba kombinuojant su fotokoaguliacija (8). Tiems pacientams, kurių regėjimo aštrumas sumažėja $\leq 0,63$, anti-KEAF injekcijos (ranibizumabas 0,3 mg arba 0,5 mg, bevacizumabas 1,25 mg ar afliberceptas 2 mg)

rekomenduojamos iš karto (8). Vaistai vietinėje neįtaroje yra sušvirkščiami į stiklakūnį (6). Lietuvoje DR gydymui yra naudojami ir registruoti ranibizumabas ir afliberceptas, o bevacizumabas nėra patvirtintas, tačiau gali būti naudojamas kaip alternatyva (41,76).

Pradinis injekcijų režimas įprastai yra kas mėnesį, vėliau jų dažnis koreguojamas pagal regėjimo aštrumo pokyčius ir OKT radinius (8). Dažniausiai pirmaisiais metais reikalingos 8–10 procedūrų, antraisiais – 2–3, vėliau 1–2 per metus (8). Vėliau injekcijų dažnis koreguojamas atsižvelgiant į ligos aktyvumą (41). Plačiausiai taikomas „gydyk ir ilgink“ (angl. *Treat and extend*) režimas – nesant ligos aktyvumo, kuris vertinamas pagal regos aštrumą ir akių struktūrinius pokyčius, intervalas tarp injekcijų ilginamas, o paūmėjus ligai – trumpinamas (41,77).

Gydymas nutraukiamas, jeigu po 6 injekcijų centrinės tinklainės storis suplonėjo mažiau nei 20 % bei nepagerėjo regos aštrumas (76). Taip pat gali būti laikinai sustabdomas, kai pasiekiamas 12 savaičių ranibizumabo arba 16 savaičių aflibercepto intervalas ir nėra požymių, rodančių ligos aktyvumą (76). Įvykus miokardo infarktui ar insultui, injekcijos turi būti sustabdytos ne trumpiau nei 3 mėnesiams (76). Lyginant skirtingus anti-KEAF preparatus, nustatyta, kad regos aštrumo pagerėjimas po 2 metų buvo panašus tarp skirtingų vaistų, tačiau afliberceptas ir brolucizumabas veiksmingiau mažino tinklainės storį nei ranibizumabas (72). Mažiausiai intraokulinių uždegimų buvo ranibizumabo grupėje, o endoftalmitas pasireiškė 0,24 %–0,80 % pacientų (72). Pacientams, sergantiems DME, pastebėtas silpnas mirtingumo rizikos padidėjimas po 24 mėnesių gydymo, ypač esant didesniai injekcijų dažniui (71). Šis gydymo būdas yra efektyvus, tačiau reikia atkreipti dėmesį į pagrindinius trūkumus – dideles gydymo išlaidas ir reikalingus dažnus vizitus pas oftalmologą (8).

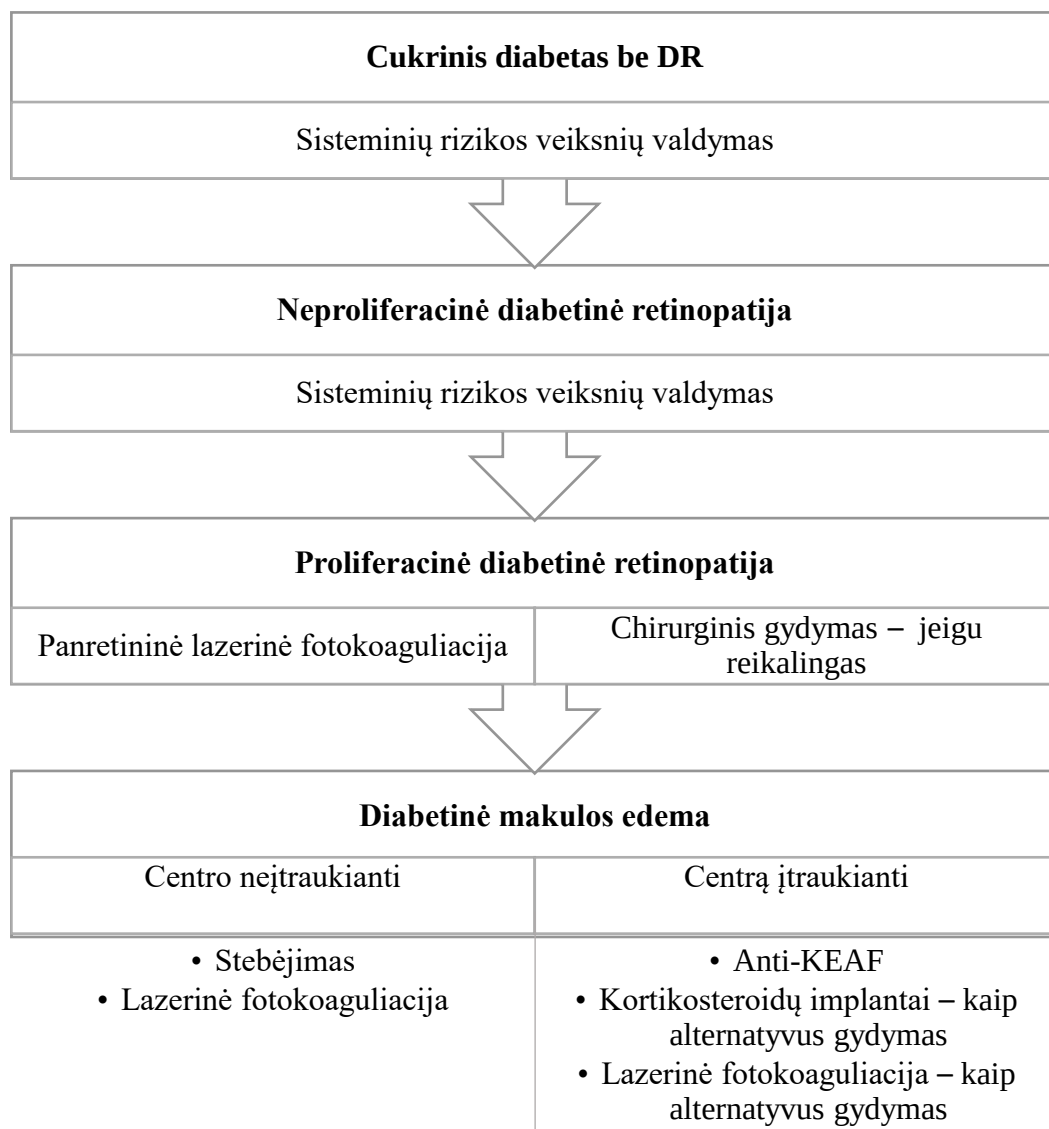
Pacientams, sergantiems diabetine retinopatija su centrą įtraukiančia DME, kaip alternatyvų gydymą, kai po 6 injekcijų nėra atsako į anti-KEAF, galima skirti kortikosteroidų injekcijas į stiklakūnį ar implantus (8,76,78). Kaip pirmo pasirinkimo gydymą galima skirti pacientams, kuriems yra implantuotas dirbtinis lęšis, neseniai patirtas galvos smegenų insultas ar miokardo infarktas bei nėščiosioms progresuojant DME ir blogėjant regai (41,79). Gydymui naudojami deksametazono ir fluocinolono implantai bei triamcinolono acetonidas (78). Lietuvoje šiuo metu yra skiriamas gydymas 0,7 mg deksametazono implantais (41). Kortikosteroidai veikia slopindami uždegimą, mažindami uždegiminių mediatorių gamybą ir stiprindami kraujotinklainės barjero vientisumą (41). Pastebėta, kad didesnė kortikosteroidų dozė turi tiesioginį poveikį regėjimo aštrumo pagerėjimui. Didesnė nei 8 mg triamcinolono acetonido dozė efektyviausia iki 6 mėnesių, o ilgalaikiam gydymui pranašesni fluocinolono implantai ir daugkartinė 4 mg triamcinolono acetonido injekcijos (78). Pacientams, kuriems taikytas gydymas deksametazono implantais, po 6 mėnesių fiksuotas panašus regėjimo aštrumo pagerėjimas kaip ir gydant anti-KEAF, tačiau po metų veiksmingumas buvo ryškesnis injekcijų grupėje (79). Tarp kortikosteroidų terapija gydomų pacientų, 22,7 % nustatytas ≥ 15 ETDRS raidžių regėjimo aštrumo pagerėjimas, o 37,8 % – ≥ 10 raidžių (80). Po 6 mėnesių

implantai efektyviau sumažino tinklainės storį nei anti-KEAF, tačiau po 12 mėnesių rezultatai buvo panašūs (79). Geriausias efektas buvo pasiektas prieš tai kortikosteroidais negydytiems pacientams, ypač jei DME išsivystė prieš mažiau nei 6 mėnesius (80). Vienas iš pagrindinių implantų privalumų – retesnis injekcijų poreikis (79). Vidutiniškai per metus buvo reikalingos 2,7 procedūros, lyginant su 8,6 anti-KEAF injekcijomis (79). Tačiau kortikosteroidai dažniau sukėlė akispūdžio padidėjimą ir kataraktos išsivystymą (79,80).

6.5.5 CHIRURGINIS GYDYMAS

Vitrektomija yra chirurginis diabetinės retinopatijos gydymo būdas, kai pašalinamas stiklakūnis, fibrovaskulinės membranos ir trakcinės sijos (6,8,82). Šios procedūros tikslas yra atstatyti stiklakūnio skaidrumą ir pagerinti tinklainės funkciją – stiklakūnis pašalinamas vitrektomu, o jo vieta užpildoma fiziologiniu tirpalu arba kitu skysčiu (6). Jaunesniems pacientams ši operacija dažniausiai atliekama dėl trakcinės tinklainės atšokos, o vyresniems – dėl stiklakūnio hemoragijų (82,83). Taip pat šią procedūrą galima atlikti esant neovaskulinei glaukomai ar progresuojant fibrovaskulinei proliferacijai (82). Nors po gydymo regėjimo aštrumas pagerėja tiek jaunesnių, tiek vyresnių pacientų grupėse, tačiau jaunesniems pacientams būdingos dažnesnės komplikacijos (83). Jas lemia intensyvesnė fibrovaskulinė proliferacija, dėl kurios gali prasidėti nekontroliuojamas kraujavimas operacijos metu, bei stiprus užpakalinės stiklakūnio membranos prisitvirtinimas, kurio atidalinimas gali sukelti jatrogeninę tinklainės atšoką (83,84). Pooperacinės kataraktos progresavimas nustatytas 40,5 % pacientų, sergančių 1TCD, ir 60,3 % 2TCD (47). Siekiant sumažinti šalutinių reiškinių riziką, prieš procedūrą pacientams suleidus ranibizumabo injekcijas, sumažėjo intraoperacinio ir ankstyvo pooperacinio kraujavimo dažnis, rečiau naudota endodiatermokoaguliacija, o po 1 mėnesio stebėtas geresnis regėjimo aštrumas (84). Tačiau taikant kombinuotą gydymą, ilgalaikio kraujavimo stabdymui ir regėjimo aštrumo pagerėjimui reikšmingo poveikio nebuvo, palyginus su vien tik atliekama vitrektomija (84). Jaunesniems nei 45 metų pacientams, sergantiems 1TCD, regos ir anatominių pokyčių rezultatai po procedūros buvo prastesni (47). Regos aštrumas geresnis nei 0,5 buvo pasiektas 14,3 % sergančių 1TCD ir 24,1 % – 2TCD (47). Prastesnės išeitys dažniau pasireiškė esant makulos traktinei atšokai, neovaskulinei glaukomai, sergant 1TCD – lėtinei inkstų ligai ir anksčiau neatlikus lazerinės terapijos, o 2TCD – esant arterinei hipertenzijai ar atliekant pakartotinę operaciją (47). Esant traktinei makulos atšokai, sunku tinkamai identifikuoti audinius ir atskirti fibrovaskulinę proliferaciją (47). Jei šis procesas neatliekamas tinkamai, gali atsirasti tinklainės plyšimų (47). DR sunkumas yra siejamas su intravitrealiniu KEAF ir uždegiminių citokinų koncentracijos padidėjimu (47). Manoma, kad PFK gali slopinti šių medžiagų sukeltą ligos progresavimą, todėl pacientams, kuriems ši procedūra buvo atlikta, stebimi geresni regėjimo

rezultatai (47). Diabetinė nefropatija yra mikrokraujagyslinė CD komplikacija, panaši į diabetinę retinopatiją, ir atspindi sisteminį mikrocirkuliacijos pažeidimą (47). Pacientams, kurių mikrocirkuliacija yra stipriai pažeista, stebimi prastesni operacijos rezultatai (47).



1 pav. Lietuvos akių gydytojų draugijos rekomenduojama diabetinės retinopatijos gydymo schema (41)

6.6 PROGNOZĖ

Diagnozavus DME, mažas pradinis regėjimo aštrumas dažniausiai reiškia prastesnę ligos eigą. Pacientai su geresniu regėjimo aštrumu ($> 0,5$), net ir išliekant DME, taikant gydymą anti-KEAF preparatais, turėjo geresnes regėjimo išsaugojimo galimybes (22). Taip pat žinoma, kad pacientams, kuriems anksčiau buvo atlikta panretinalinė lazerinė fotokoaguliacija, regėjimo aštrumo pagerėjimas po gydymo anti-KEAF buvo vidutiniškai 3 raidėmis mažesnis (85).

OKT duomenimis, ypač nepalankus ženklas yra intraretininių „tiltelių“ tarp išorinių ir vidinių cistinių darinių išnykimas, kuris rodo ilgai trunkančią, sunkiai kontroliuojamą ligą (22). Pagal Soliman ir bendraautorius, prognozė yra blogesnė, esant didesnėms nei 200 µm cistoms išoriniame branduoliniame sluoksnyje ar perimakinėje srityje, nes jos gali plisti link centrinės duobutės centro (22,86). Tačiau tiems pacientams, kuriems aptinkamas centrinis subretininis skystis, anti-KEAF gydymas dažniausiai duoda gerus anatominius rezultatus (85). Taip pat regėjimo praradimą gali lemti centrinėje tinklainės dalyje randami > 30 µm dydžio kietieji eksudatai (22,87). Tinklainės vidinių sluoksnių dezorganizacija yra reikšmingas prastos prognozės požymis, nes jos progresavimas per pirmus 4 stebėjimo mėnesius yra susijęs su žymiu regėjimo pablogėjimu per ateinančius 12 mėnesių (86–88). Tyrimais įrodyta, kad esant dezorganizacijai, padidėja glijos fibrilinio rūgščiojo baltymo kiekis, o tai rodo Miulerio ląstelių pažeidimą (88).

OKTA tyrimų duomenimis, pacientams, kuriems anti-KEAF gydymas nėra efektyvus, dažniau nustatomi didesni pažeidimai ir mikroaneurizmos giliajame kapiliarų tinkle bei išsiplėtusi centrinės duobutės avaskulinė zona (87). Intensyvi mikroaneurizmų kaita, ypač, kai per pusmetį susidaro ar išnyksta daugiau nei 6, siejama su DR progresavimu ir centrą įtraukiančios DME formavimusi (89).

Pacientams su prasta glikemijos kontrole, sergantiems 1TCD arba esant proliferacinei ligos stadijai, iki 5 kartų dažniau pasireiškia ūminis uveitas (22). Tokiems asmenims dažniau nustatoma fibrovaskulinė proliferacija, trakinė tinklainės atšoka bei reikšmingai prastesnis regėjimo aštrumas (90). Be to, po kataraktos operacijos, cukriniu diabetu sergantiems pacientams dažniau išsivysto makulos edema (91). Pooperacinis DR progresavimas dažniau nustatomas jaunesniems pacientams (20).

7. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Gavus VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės „Santaros Klinikų“ leidimą panaudoti nuasmenintus pacientės klinikinius duomenis, buvo atliktas išsamus klinikinio atvejo aprašymas, kuriuo siekta detaliai įvertinti ligos eigą, taikytą diagnostiką, gydymo metodus ir jų rezultatus. (1 priedas).

7.1 KLINIKINIS ATVEJIS

Ligos anamnezė

34 metų moteris 2024-01-18 atsiųsta oftalmologo konsultacijai dėl diabetinės retinopatijos ištyrimo. Pacientė skundžiasi, kad prasčiau mato. Trumparegė nuo mokyklinio amžiaus, nešioja akinius. 2020 m. oftalmologo patikroje nustatyta bazinė retinopatija, rastos kelios mikroaneurizmos ir diabetinė katarakta, tačiau geriausias koreguotas regėjimo aštrumas (GKRA) buvo geras (pagal Snellen: dešinės akies (OD) = 1,0, kairės akies (OS) = 1,0).

Gyvenimo anamnezė:

Pacientė nuo 13 metų serga 1 tipo cukriniu diabetu. Gydyta intensyvia insulino terapija, kurią sudarė ilgalaikio veikimo insulinas Toujeo (glarginas) 18 VV 2 kartus per parą ir greito veikimo insulinas Lyumjev 2–3 VV prieš valgi. Gliukozės kontrolė vertinta naudojant nuolatinę gliukozės stebėjimo sistemą (Dexcom). Nepaisant gydymo, ilgalaikė glikemijos kontrolė buvo nepakankama – 2023 m. kovo mėn. HbA1c siekė 14,04 %, TIR sudarė 28 %, buvo fiksuojami kasdieniai hipoglikemijos epizodai. Atsižvelgiant į planuojamą nėštumą, glikemijos svyravimus ir dažnus hipoglikemijos epizodus buvo paskirtas gydymas insulino pompa. Praėjus 1 mėn. glikemijos kontrolė ženkliai pagerėjo – TIR siekė 61 %, hipoglikemijos sumažėjo iki 1 karto per savaitę. Po 1 metų HbA1c sumažėjo iki 5,48 %, TIR siekė 73,4 %, hipoglikemijos sudarė 1,3 % viso laiko. Pacientė nerūko, alkoholį vartoja saikingai. Ūgis – 161 cm, svoris – 57,4 kg, kūno masės indeksas – 22,1 kg/m². Pirmos eilės gimimai cukriniu diabetu neserga, alergijas medikamentams neigia.

- 2023 m. diagnozuota pirminė arterinė hipertenzija, gydoma – metoprololio 47,5 mg 0,5 tabletės 2 k/d. ir ramiprilio 5 mg tabletėmis 1 k/d.
- Nustatyta dislipidemija – pradžioje skirtas gydymas atorvastatinu 20 mg 1 k/d, vėliau pakeistas į gydymą omega-3 polinesočiujų riebalų rūgščių kapsulėmis 2 g 2 k/d.
- Dėl diabetinės neuropatijos sukeltų skausmų vartoja tizanidiną 2 mg 1 k/d bei gabapentiną 100 mg 1–2 k/d.
- Dėl nereguliaraus menstruacinio ciklo nuo vaikystės epizodiškai vartoja Agnucastoną 4 mg.
- Diagnozuota depresija, todėl vartoja sertralinę 50 mg 1 k/d, alprazolamą 0,5 mg 0,5–1 tabletę per dieną, zolpidemą 10 mg 1 k/d.
- Dėl planuojamo nėštumo papildomai vartoja folio rūgštį, vitamino D ir magnio papildus.

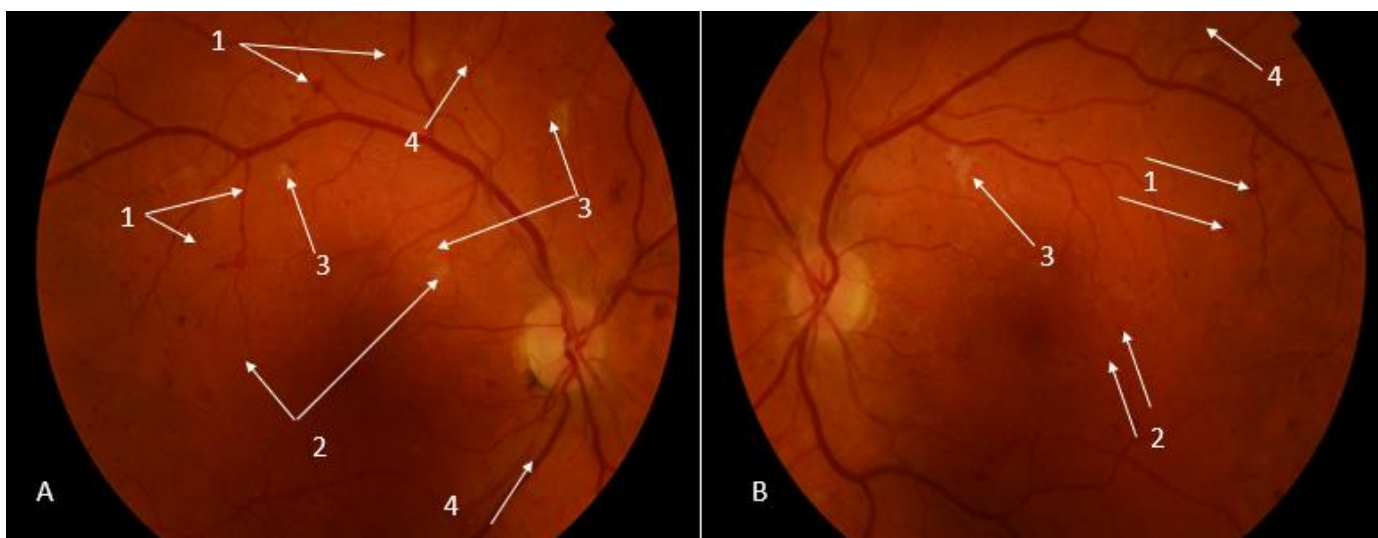
CD komplikacijos: bazinė retinopatija, diabetinė katarakta, vidutinio sunkumo distalinė simetrinė polineuropatija ir diabetinė nefropatija.

Apžiūra: Regėjimo aštrumas buvo šiek tiek sumažėjęs: GKRA OD = 0,9, OS = 0,9.

Autorefraktometrijos duomenys: OD sph -1,75 cyl -0,75 ax 20°, OS sph -1,50 cyl -0,75 ax 160°.

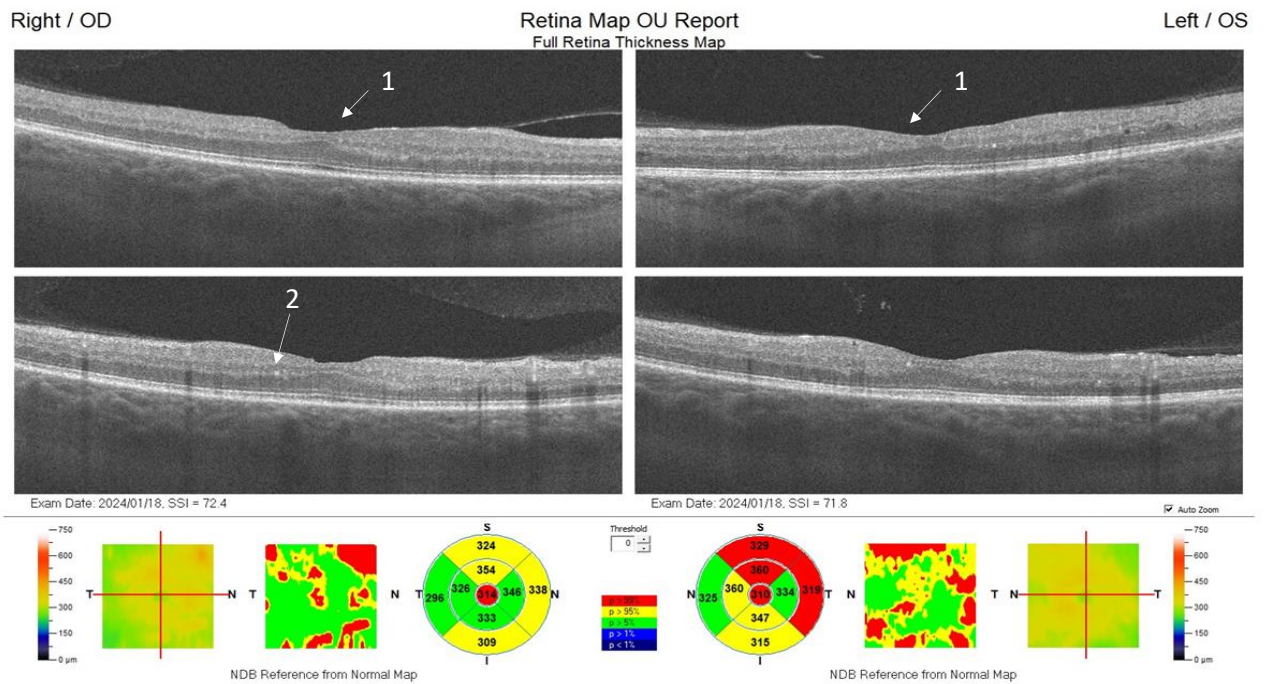
Akispūdis normos ribose: OD = 15 mmHg, OS = 17 mmHg.

Objektyvios apžiūros duomenys. Abejų akių junginės ramios, ragenos skaidrios, priekinės kameros vidutinio gyliai, vyzdžiai taisyklingi, vyzdžių reakcija į šviesą normali, rainelės reljefiškos, be neovaskuliarizacijos, lęšiukuose pradinės kortikalinės drumstys. Akių dugne: dešinės akies regos nervo disko (RND) ribos aiškios, gelsvai rausvos spalvos, ekskavacija fiziologinė, makuloje matomos kraujosrūvos, žemiau RND ir palei kraujagyslių arkadas neovaskuliarizacija, vatos dėmės, venos išsiplėtusios, II° kryžmės simptomai; kairės akies RND ribos aiškios, gelsvai rausvos spalvos, ekskavacija fiziologinė, makuloje kraujosrūvos, mikroaneurizmos ir neovaskuliarizacija palei viršutinę arkadą, taip pat matomos vatos dėmės, išsiplėtę venos, II° kryžmės simptomai (Pav. 2).

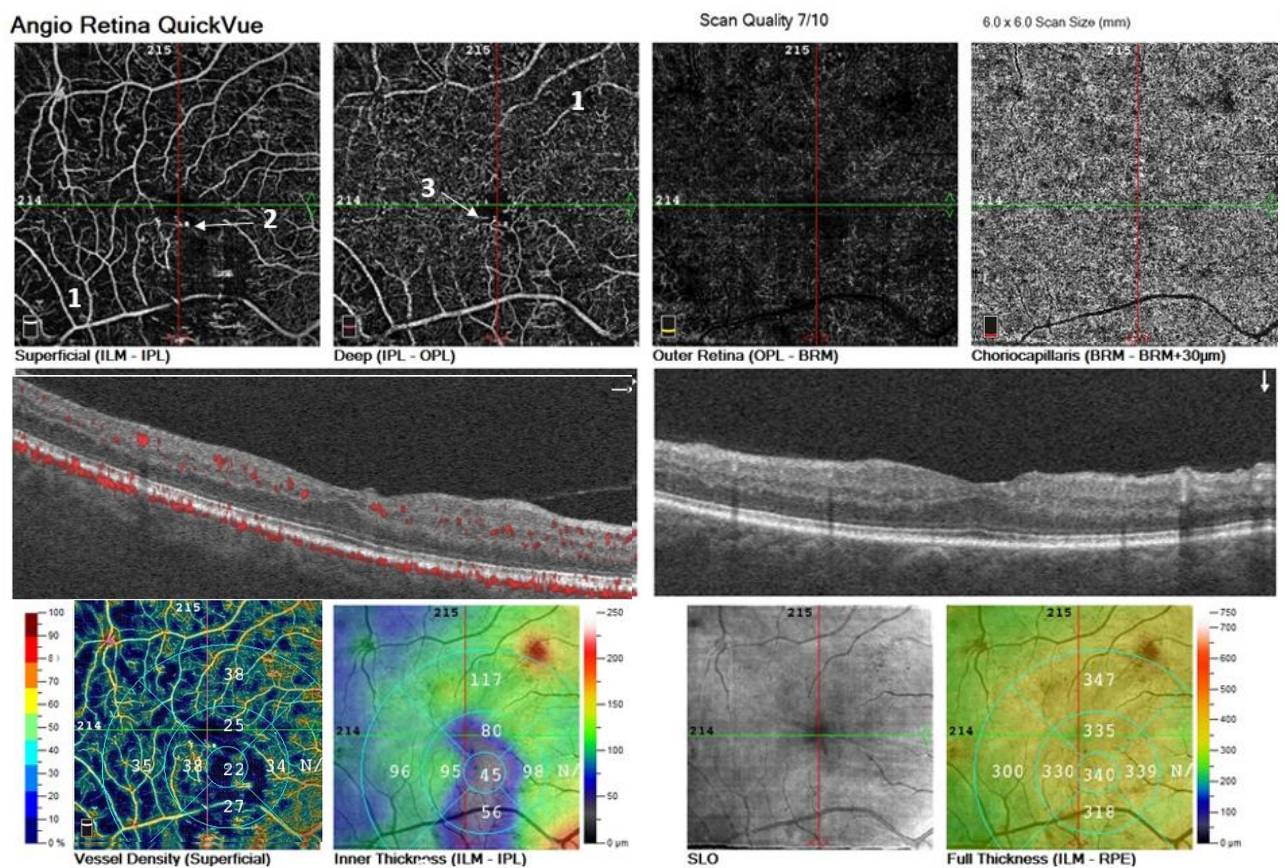


2 pav. Akių dugno nuotraukos 2024-01-18. A – dešinė akis, B – kairė akis, 1 – hemoragijos, 2 – mikroaneurizmos, 3 – vatos dėmės, 4 – neovaskuliarizacija

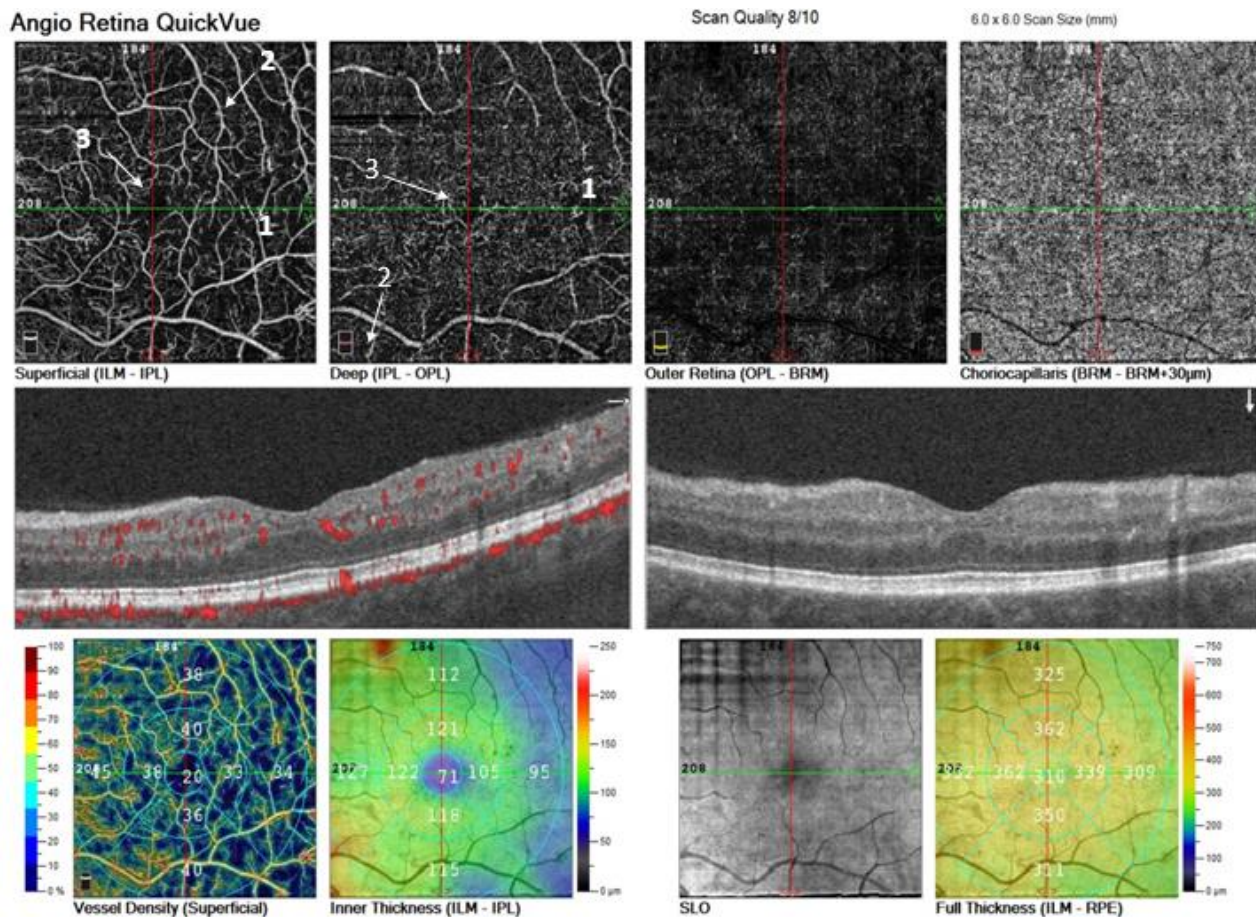
Tyrimai: OKT abiejų akių makulos sritys nežymiai sustorėjusios difuziškai (centrinis tinklainės storis (CTS) OD – 314 μm , OS – 310 μm), foveos kontūrai kiek palyginti, Kairėje akyje stebėta švelni epiretininė membrana, pavieniai intraretininiai hiperreflektyvūs taškai. Aiškių intraretininio ar subretininio skysčio sankaupų nebuvo stebėta (Pav. 3). OKTA vaizduose abejose akyse stebėta prasiplėtusi foveos avaskulinė zona (FAZ), mikroaneurizmos, sumažėjęs paviršinio ir giliojo kapiliarų sluoksnio tankumas (Pav. 4 ir Pav. 5).



3 pav. OKT 2024-01-18. Abejose akyse matomas tinklainės sustorėjimas, palygintas fovea kontūras (1), hiperreflektyvūs židiniai (2)



4 pav. Dešinės akies OKTA 2024-01-18. Sumažėjęs paviršinio ir giliojo kapiliarų sluoksnio tankumas (1), mikroaneurizmos (2), netaisyklinga ir prasiplėtusi foveos avaskulinė zona (3)



5 pav. Kairės akies OKTA 2024-01-18. Sumažėjęs paviršinio ir giliojo kapiliarų sluoksnio tankumas (1), mikroaneurizmos (2), netaisyklinga ir prasiplėtusi foveos avaskulinė zona (3).

Klinikinė diagnozė: 1 tipo cukrinis diabetas su proliferacine diabetine retinopatija abiejose akyse.

Gydymas ir jo eiga: Pacientei diagnozuota PDR, todėl nuspręsta atlikti panretininę lazerinę tinklainės fotokoaguliaciją (PFK). Procedūros atliktos etapiškai per kelis vizitus.

Praėjus dviem savaitėms, pacientė atvyko pakartotinei apžiūrai. Skundėsi naujai atsiradusiomis drumstimis dešinėje akyje. GKRA išliko geras (OD = 0,9, OS = 0,9). Oftalmoskopijos metu dešinės akies stiklakūnyje stebėti kraujo forminiai elementai, preretininė hemoragija, tačiau neovaskuliarizacija pradėjusi regresuoti abiejose akyse (pav. 6).

Vizito metu atlikta papildoma dešinės akies PFK procedūra.



6 pav. Akių dugno nuotraukos po panretinalinės fotokoaguliacijos procedūros 2024-02-01. A – dešinė akis, B – kairė akis, 1 – PFK atrofiniai židiniai, 2 – mikroaneurizmos, 3 – hemoragijos, 4 – vatos dėmės

Dar po dviejų mėnesių, pacientė nurodo, kad drumsčių prieš dešinę akį beveik nebelikę, regėjimo aštrumas pagerėjo. Objektyvios apžiūros metu abiejų akių dugne fiksuojami teigiami pokyčiai – stebima abipus regresavusi neovaskuliarizacija, vatos dėmės išnykusios, tačiau kairės akies makuloje dar išlieka kraujosruvų.

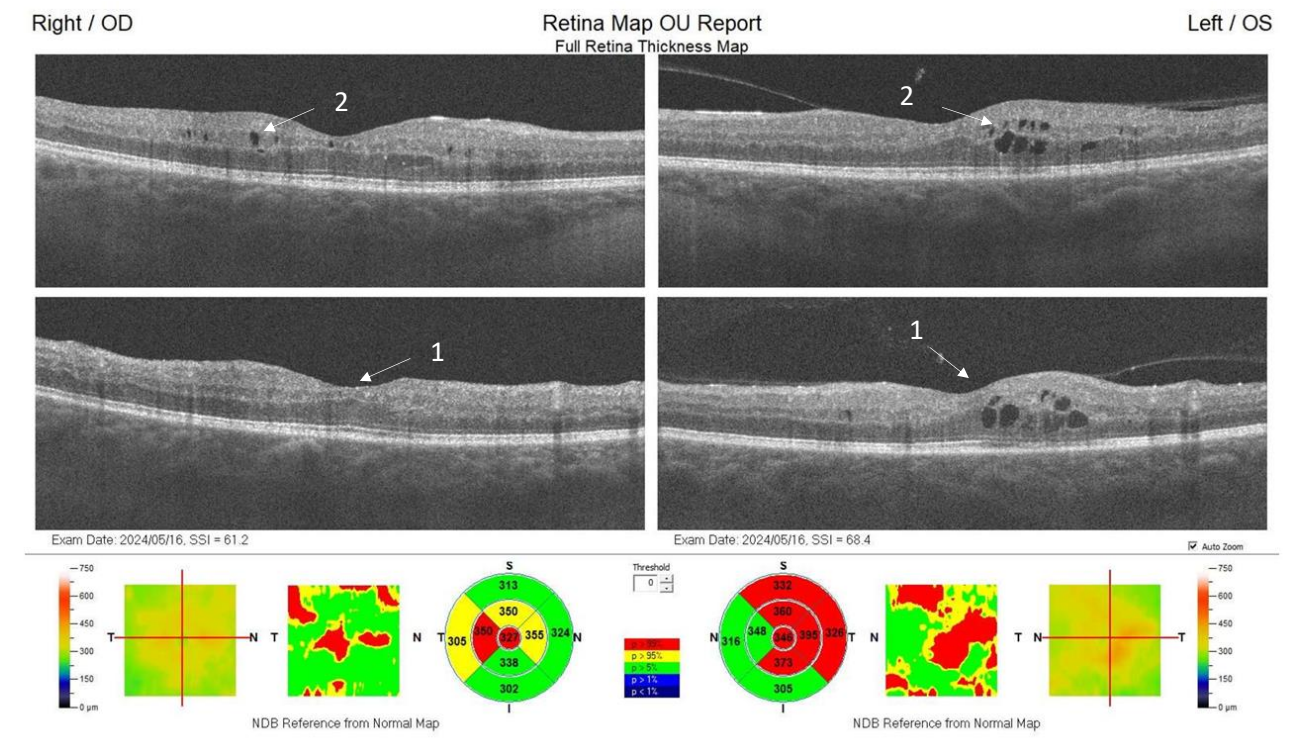
OCT makulos vaizduose stebimas CTS sustorėjimas palyginus su pradiniu (OD – 326 μm , OS – 330 μm), atsiradę intraretinio skysčio intarpų parafovealiai.

Rekomenduota kontrolė po 1-o mėnesio.

Pakartotinės apžiūros metu GKRA: OD = 0,6, OS = 0,6.

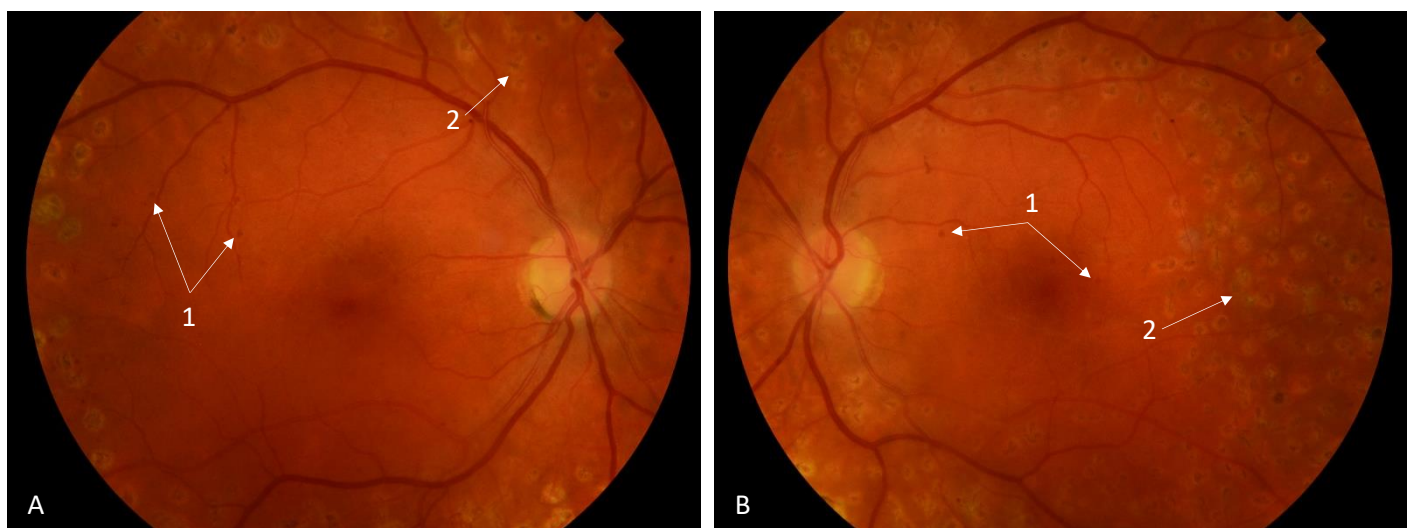
Atlikus OCT, OD būklė išlieka stabili, tačiau OS stebimas CTS didėjimas (346 μm), intraretinio skysčio cistos, kurios siekia geltonosios dėmės centrą (pav. 7).

Atsižvelgiant į dinamikoje didėjančią kairės akies centrą įtraukiančią diabetinę makulos edemą, nuspręsta pradėti gydymą anti-KEAF injekcijomis (0,5 mg ranibizumabo) į kairės akies stiklakūnį.



7 pav. OKT 2024-05-16. Abejose akyse matomas centrinės tinklainės sustorėjimas (1), intraretininės cistos (2)

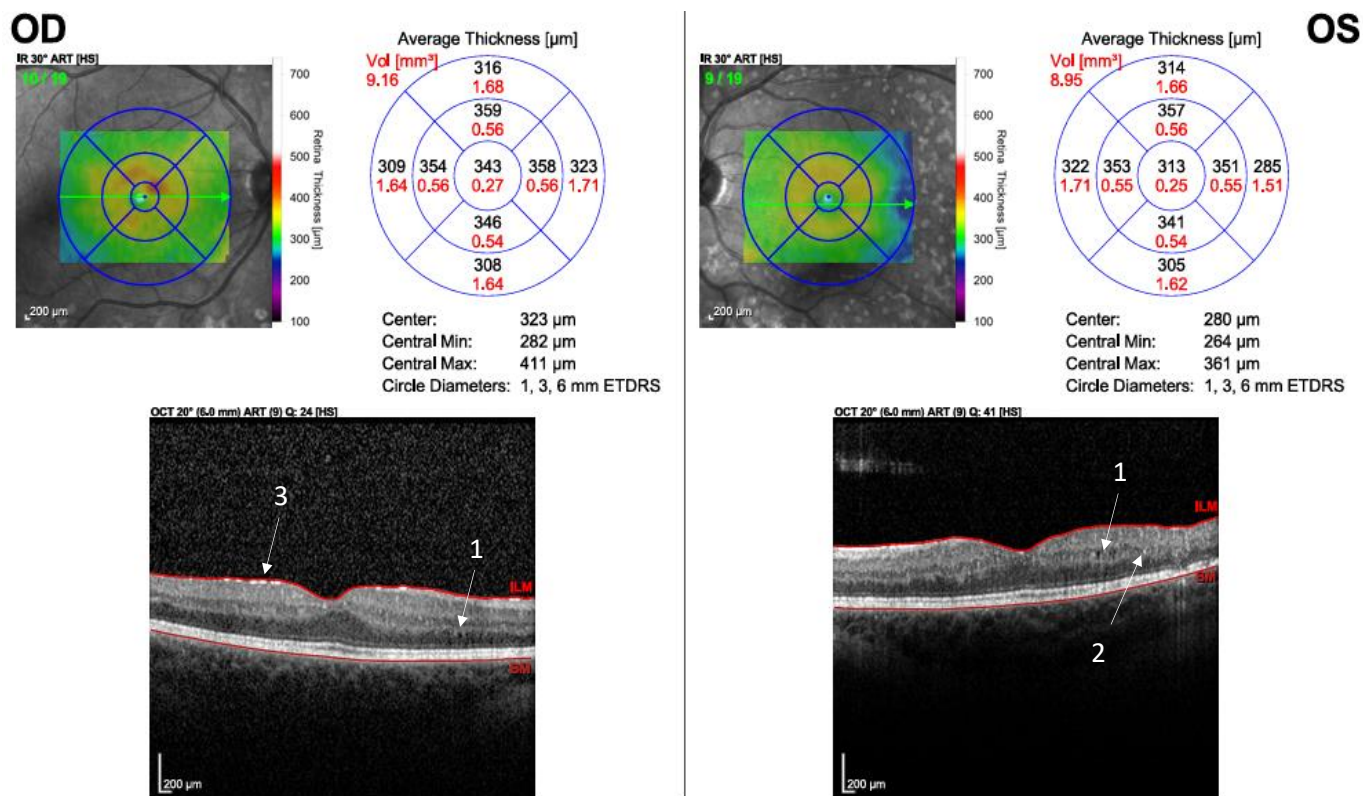
Nuo gydymo pradžios praėjus vieneriems metams, pacientei į kairę akį atliktos 7-ios anti-KEAF injekcijos. GKRA: OD = 0,8; OS = 0,6. Apžiūrint su plyšine lempa, abejose akyse lęšiukuose stebimos kortikalinės drumstys, dešinės akies stiklakūnio centre stambesnė neuždegiminė drumstis, akių dugne regos nervų diskai aiškių ribų, gelsvai rausvos spalvos, makulose pavienės kraujosruvos, tinklainės periferijoje PFK židiniai, venos išlieka praplėstos, RND ar tinklainės neovaskuliarizacija nestebima (pav. 8).



8 pav. Akių dugno nuotraukos 2025-01-23. A – dešinė akis, B – kairė akis. 1 – kraujosrūvos, 2 – pakitimai po panretininės fotokoaguliacijos

OKT tyrime matomos minimalios intraretininio skysčio cistos abejose akyse, tinklainė išlieka švelniai sustorėjusi parafovealiai, CTS OD – 343 μm , OS – 313 μm (pav. 9).

Pacientei tęsiamas gydymas anti-KEAF injekcijomis į kairės akies stiklakūnį „gydyk ir ilgink“ režimu. Dešinė akis kol kas išlieka be gydymo ir toliau stebima dėl diabetinės makulos edemos.



9 pav. OKT 2025-01-23. Abejose akyse minimalios intraretininio skysčio cistos parafovealiai (1), pavieniai hipereflektyvūs intraretiniai taškai (2), švelni epiretininė membrana (3)

7.2 APTARIMAS

Pateiktas klinikinis atvejis vaizduoja tipiską 1 tipo cukriniu diabetu sergančio jauno suaugusiojo diabetinės retinopatijos progresavimo eigą. Ilgalaikė nepakankama glikemijos kontrolė gali lemti greitą ligos perėjimą nuo neproliferacinės stadijos iki proliferacinės, net ir jaunesniam pacientui. Aprašytame atvejuje aptariama klasikinė ligos eiga, dažniausios komplikacijos ir gydymo iššūkiai.

34 metų pacientė cukriniu diabetu sirgo 21 metus. Pradinė neproliferacinė diabetinė retinopatija diagnozuota 2020 m., kai aptiktos mikroaneurizmos ir pradinės kataraktos požymiai, tačiau regos funkcija tuo metu išliko gera. Reikšmingas ligos paūmėjimas įvyko 2024 metais, kai per santykinai trumpą laiką, liga perėjo į proliferacinę stadiją.

Pagrindiniai rizikos veiksniai, kurie galėjo paskatinti greitą ligos progresiją, buvo nuolat padidėjusios glikemijos reikšmės (HbA1c siekė 14,04 %) ir žemas laikas tiksliniame glikemijos intervale (TIR sudarė 28 %) (46,54). Tikslinis pacientės HbA1c buvo < 6,5 %, o TIR > 70 % viso laiko. Nors glikemijos kontrolė reikšmingai pagerėjo pradėjus gydymą insulino pompa, tai nesustabdė retinopatijos vystymosi. Toks progresavimas siejamas su metabolinės atminties reiškiniu, kurį lemia ilgalaikės hiperglikemijos sukelti pokyčiai (17). Taip pat galėjo atsirasti ankstyvas DR pablogėjimas, kuris literatūroje apibūdinamas kaip reiškinys, galintis atsirasti po staigaus ir ryškaus glikemijos pagerėjimo (57). Nagrinėjamu atveju, per vienerius metus HbA1c reikšmė sumažėjo nuo 14,04 % iki 5,48 %. Toks pokytis įvyko per trumpą laikotarpį, todėl tai galėjo būti svarbus DR progresavimo rizikos veiksnys. Be to, pacientei nustatyta padidėjusi mažo tankio lipoproteinų koncentracija, kuri, tyrimų duomenimis, taip pat yra siejama su padidėjusia ankstyvo DR pablogėjimo tikimybe (60).

Ligos eigai įtakos turėjo ne tik hiperglikemija, bet ir papildomi sisteminiai rizikos veiksniai – pacientei diagnozuota pirminė arterinė hipertenzija bei dislipidemija. Abi šios būklės yra glaudžiai susijusios su staigesne ligos eiga (60). Pacientei nustatytas arterinio kraujospūdžio tikslas < 130/80 mmHg, bendro cholesterolio koncentracija < 4,8 mmol/l, MTL cholesterolio < 1,4 mmol/l, o trigliceridų < 1,7 mmol/l (1). Kraujospūdžio kontrolei buvo skirtas gydymas ramiprilu ir metoprololiu, tačiau jis paros eigoje svyravo. Dislipidemijos kontrolė taip pat išliko nepakankama (MTL cholesterolio koncentracija 2,35 mmol/l). Dėl planuojamos nėštumo gydymas atorvastatinu buvo pakeistas į omega-3 rūgščių etilo esterius (Omacor), o tai nebuvo optimalus sprendimas, siekiant efektyvios dislipidemijos kontrolės.

Vertinant klinikinę ligos eigą, pacientės patirti simptomai atspindėjo tiek klasikinės DR, tiek su ja susijusių komplikacijų sukeltus klinikinius požymius. Ilgą laiką, pacientei nepasireiškė jokie simptomai, tai yra būdinga ankstyvajai ligos stadijai (6). Progresuojant DR, atsirado skundai dėl pablogėjusio regėjimo, o tai yra vienas dažniausių DR simptomų. Plyšus silpnoms kraujagyslėms, atsirado kraujavimas į stiklakūnį ir pacientė pastebėjo drumstis dešinėje akyje, kurios per kelis mėnesius rezorbavosi ir išnyko. Vėliau hemoftalmas įvyko ir kairėje akyje. Nepaisant taikyto gydymo ir stebėto anatominio pagerėjimo – neovaskuliarizacijos regresijos, išnykusių vatos dėmių, regėjimo aštrumas kurį laiką išliko pakankamai geras, tačiau vėliau ėmė blogėti. Šis pablogėjimas galėjo būti sąlygotas kelių veiksnių: progresuojančios DME, stiklakūnio hemoragijų bei besivystančios kataraktos (6).

Ligos diagnostikai ir eigai stebėti buvo atliekama oftalmoskopija ir taikomi modernūs tyrimo metodai, tokie kaip optinė koherentinė tomografija ir optinės koherentinės tomografijos angiografija. Šie tyrimai leido įvertinti tinklainės struktūrinius pokyčius, kraujagyslių būklę, naujadarines kraujagysles bei diabetinės makulos edemos vystymąsi. Pirmojo apsilankymo metu, atliekant akių dugno apžiūrą su plyšine lempa, nustatyti DR būdingi požymiai – mikroaneurizmos, kraujosrūvos, vatos dėmės ir neovaskuliarizacija. Gydomo eigoje, atlikus OKT, buvo stebėta dinamiškai didėjanti DME, cistų formavimasis ir švelni epiretininė membrana.

Gydymo taktika atitiko dabartines rekomendacijas (41). Proliferacinei diabetinei retinopatijai be DME rekomenduojamas gydymas panretinine fotokoaguliacija, tačiau gydymo eigoje pacientės kairėje akyje išsivystė centrą įtraukianti DME, kurios pirmo pasirinkimo gydymas yra anti-KEAF injekcijos (41). Šiuo atveju, nepaisant atliktos panretininės fotokoaguliacijos, toliau vystėsi komplikacijos – preretininė bei stiklakūnio hemoragijos ir DME. Tai atitinka tyrimų duomenis, kuriuose aptariama, kad lazerinės procedūros gali sumažinti naujadarinių kraujagyslių kiekį, tačiau turi didesnę riziką išsivystyti centrą įtraukiančiai diabetinei makulos edemai (67). Pacientei atlikta pilna PFK abejose akyse. Vėliau skirtos intravitrealinės 0,5 mg ranibizumabo injekcijos. Gydymas pradėtas kairėje akyje, nes joje DME buvo ryškesnė ir greičiau progresavo.

Nors šiuo metu pacientė motyvuota ir aktyviai dalyvauja gydyme, ilgą laiką ji nesilankė profilaktinėse oftalmologo apžiūrose. Remiantis klinikinėmis gairėmis, nustačius lengvą NPDR, vizitai turėjo įvykti kas 6–12 mėnesių (41). Ilgesnis laikotarpis be stebėsenos galėjo prisidėti prie ligos progresavimo.

Papildomai su paciente reikėtų aptarti nėštumo planavimą. Nors buvo planuotas nėštumas, gydymo eigoje pacientė nepastojė. Yra žinoma, kad nėštumas gali paskatinti DR progresavimą, ypač pacientėms su ITCD ir prieš pastojimą turinčioms DR (65). Taip pat reikėtų įvertinti tai, kad nėštumo metu kai kurie vaistai, skirti hipertenzijos ir dislipidemijos kontrolei, yra kontraindikuotini ir turės būti keičiami kitais, pavyzdžiui angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių ramiprilį yra rekomenduojama keisti į beta adrenoblokatorių labetalolį, centrinio veikimo kraujospūdį mažinantį vaistą metildopą ar kalcio kanalų blokatorių nifedipiną (92). Tyrimų duomenimis, kalcio kanalų blokatoriai nežymiai gali bloginti DR išeitį, o angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių skyrimas sumažina DR progresijos riziką (61).

Be DR, pacientė sirgo ir kitomis lėtinėmis CD komplikacijomis – diabetine nefropatija ir periferine simetrine neuropatija bei depresija. Svarbu atkreipti dėmesį į šių ligų gydymui skiriamų vaistų sąveiką. Šiuo atveju, vartojamas selektyvusis serotonino reabsorbcijos inhibitorius sertralinas, slopindamas trombocitų agregaciją, galėjo didinti hemoragijų atsiradimo riziką (93).

Intensyvus DR gydymas stabilizavo pacientės būklę. Remiantis gairėmis, ranibizumabas pirmaisiais metais turėtų būti leidžiamas po 1 injekciją per mėnesį 3 ar daugiau mėnesių, o vėliau

gydymas koreguojamas pagal klinikinę būklę (41). Iki šiol pacientei buvo skirtos 7 injekcijos į kairę akį. Neatsinaujinus DME, siekiama ilginti intervalus tarp injekcijų, tačiau išlieka DME atkryčio rizika. Todėl būtina užtikrinti reguliarių oftalmologinių stebėjimų, kuris, esant stabiliai PDR, turėtų būti atliekamas kas 6-12 mėnesių, išlaikyti optimalią glikemijos kontrolę, koreguoti papildomus rizikos veiksnius ir tęsti pacientės edukaciją.

8. IŠVADOS

- Diabetinė retinopatija yra cukrinio diabeto komplikacija, sukelianti regėjimo sutrikimus ar aklumą.
- Prasta glikemijos kontrolė ir ilgesnė diabeto trukmė yra pagrindiniai veiksniai, lemiantys ligos progresavimą, todėl jauni suaugusieji, dažniausiai sergantys 1 tipo cukriniu diabetu, yra ypač pažeidžiama grupė.
- Modernūs diagnostikos metodai, tokie kaip optinė koherentinė tomografija ar fluorescencinė angiografija, leidžia anksti nustatyti kraujagyslių ir tinklainės pokyčius.
- Diabetinės retinopatijos gydymo pagrindą sudaro sisteminės ligos kontrolė, o esant pažengusioms stadijoms yra taikomi specifiniai gydymo metodai, tokie kaip lazerinė fotokoaguliacija, anti-KEAF ar kortikosteroidų injekcijos bei vitrektomija.
- Pristatytas klinikinis atvejis atitinka tipišką diabetinės retinopatijos eigą ir iliustruoja greitą diabetinės retinopatijos progresavimą, nepaisant pagerėjusios glikemijos kontrolės.
- Svarbiausios diabetinės retinopatijos prevencijos priemonės – ankstyva diagnostika, griežta glikemijos kontrolė ir reguliari akių patikrinimai.

9. PASIŪLYMAI

Kadangi diabetinė retinopatija ilgą laiką gali vystytis be simptomų, svarbu stiprinti ankstyvos diagnostikos ir ilgalaikio stebėjimo sistemą. Pirmiausia reikia užtikrinti reguliarių oftalmologinių stebėjimų, ypač pacientams su 1 tipo cukriniu diabetu. Stebėjimo dažnumas turėtų būti pritaikytas individualiai, atsižvelgiant į rekomendacijas ir klinikinę paciento būklę. Dažnesnės apžiūros galėtų būti pritaikytos pacientams, turintiems papildomų rizikos veiksnių, pavyzdžiui padidėjusius gliukoto hemoglobino rezultatus ar hipertenziją.

Ankstyvam DR nustatymui svarbu užtikrinti reguliarias patikras, kurias galėtų vykdyti ne tik oftalmologai, bet ir šeimos gydytojai, endokrinologai ar slaugos specialistai. Patikros galėtų būti

atliekamos pirminės sveikatos priežiūros įstaigose, naudojant akių dugno nuotraukas. Šių nuotraukų vertinimui galima būtų pritaikyti dirbtinio intelekto technologijas, kurios padeda greičiau nustatyti ligos požymius bei sumažina gydytojų darbo krūvį. Taip pat būtų galima plėsti teleoftalmologijos panaudojimą, kai gautas nuotraukas oftalmologai įvertintų nuotoliniu būdu. Tai būtų ypač naudinga atokesniuose regionuose.

Ne mažiau svarbus yra pacientų švietimas. Reikėtų informuoti pacientus ne tik apie cukrinį diabetą, bet ir apie galimas jo komplikacijas. Tam galima naudoti skaitmenines platformas ar mobiliąsias programėles, kurios primintų apie artėjančius vizitus bei padėtų sekti ne tik gliukozės, bet ir regėjimo būklę.

Galiausiai būtina užtikrinti, kad gydymas būtų prieinamas ir tęstinis. Kadangi jauni suaugusieji dažnai susiduria su laiko stoka dėl darbo, studijų ar šeimyninių įsipareigojimų, svarbu pasiūlyti lankstesnes galimybes: vakarines ar nuotolines konsultacijas, mobilius patikros kabinetus, kurie galėtų būti pritaikyti universitetuose ar darbo vietose bei centruose, kuriuose vienu metu galima atlikti kelis tyrimus.

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerija. Suaugusiųjų cukrinio diabeto prevencija, diagnostika ir gydymas [Prieiga per internetą]. Vilnius: SAM; 2022 [žiūrėta 2025 m. kovo 20 d.]. Adresas: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Asmens_sveikatos_prieziura/Metodiniai%20dokumentai/CUKRINIS%20DIABETAS.pdf
2. International Diabetes Federation Committee. IDF Diabetes Atlas 11th edition [Prieiga per internetą]. 2025 [žiūrėta 2025 m. balandžio 10 d.]. Adresas: https://diabetesatlas.org/media/uploads/sites/3/2025/04/IDF_Atlas_11th_Edition_2025.pdf
3. Higienos institutas. Sergančių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes [Prieiga per internetą]. 2025 [žiūrėta 2025 m. balandžio 8 d.]. Adresas: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168
4. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes in Young People Is on the Rise. [Prieiga per internetą]. 2024 [žiūrėta 2024 m. spalio 19 d.]. Adresas: <https://www.cdc.gov/diabetes/data-research/research/young-people-diabetes-on-rise.html>
5. Wong TY, Tan TE. The Diabetic Retinopathy “Pandemic” and Evolving Global Strategies: The 2023 Friedenwald Lecture. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2023 m. gruodžio 28 d.;64(15):47.
6. Žemaitienė R, Žaliūnienė R, Janulevičienė I, Kuzmienė L, Gelžinis A, Stanislovaitienė D, ir kt. Oftalmologijos pagrindai. Kaunas: LSMU Akademine leidyba; 2021. 416 p.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Vision and Eye Health Surveillance System: Prevalence Estimates for Diabetic Retinopathy (DR). [Prieiga per internetą]. 2024 [žiūrėta 2024 m. spalio 19 d.]. Adresas: <https://www.cdc.gov/vision-health-data/prevalence-estimates/dr-prevalence.html>

8. The International Council of Ophthalmology committee. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. San Francisco, California, United States of America: International Council of Ophthalmology; 2017 p. 35.
9. Parker ED, Lin J, Mahoney T, Ume N, Yang G, Gabbay RA, ir kt. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2022. *Diabetes Care*. 2024 m. sausio 1 d.;47(1):26–43.
10. Shukla UV, Tripathy K. *Diabetic Retinopathy*. [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [žiūrėta 2025 m. vasario 26 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/>
11. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 m. birželio 20 d.;19(6):1816.
12. Lobanovskaya N. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. [Prieiga per internetą]. *Diabetic Eye Disease - From Therapeutic Pipeline to the Real World*. IntechOpen; 2022 [žiūrėta 2025 m. balandžio 1 d.]. Adresas: <https://www.intechopen.com/chapters/79540>
13. Yumnamcha T, Guerra M, Singh LP, Ibrahim AS. Metabolic Dysregulation and Neurovascular Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants (Basel)*. 2020 m. gruodžio 8 d.;9(12):1244.
14. Hernández C, Dal Monte M, Simó R, Casini G. Neuroprotection as a Therapeutic Target for Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*. 2016 m.;2016:9508541.
15. Carpineto P, Toto L, Aloia R, Ciciarelli V, Borrelli E, Vitacolonna E, ir kt. Neuroretinal alterations in the early stages of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eye (Lond)*. 2016 m. gegužės;30(5):673–9.
16. Le D, Son T, Lim JI, Yao X. Quantitative optical coherence tomography reveals rod photoreceptor degeneration in early diabetic retinopathy. *Retina*. 2022 m. rugpjūčio 1 d.;42(8):1442–9.
17. Kowluru RA. Diabetic retinopathy, metabolic memory and epigenetic modifications. *Vision Research*. 2017 m. spalio 1 d.;139:30–8.
18. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The “Metabolic Memory” Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients*. 2017 m. balandžio 28 d.;9(5):437.
19. Ruia S, Tripathy K. *Fluorescein Angiography*. [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [žiūrėta 2025 m. kovo 4 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576378/>
20. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, ir kt. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018 m. spalio;125(10):1608–22.
21. Moshfeghi AA, Khurana RN, Moini H, Sherman S, Reed K, Boucher N, ir kt. Impact of anti-VEGF treatment on development of proliferative diabetic retinopathy in routine clinical practice. *BMC Ophthalmol*. 2024 m. gegužės 31 d.;24:229.

22. Pandova MG. High-Risk Diabetic Maculopathy: Features and Management. [Prieiga per internetą]. Diabetic Eye Disease - From Therapeutic Pipeline to the Real World. IntechOpen; 2021 [žiūrėta 2025 m. balandžio 3 d.]. Adresas: <https://www.intechopen.com/chapters/78434>
23. Shi L, Wu H, Dong J, Jiang K, Lu X, Shi J. Telemedicine for detecting diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. Br J Ophthalmol [Prieiga per internetą]. 2015 m. sausio 6 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 23 d.]; Adresas: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25563767/>
24. Zikhali T, Kalinda C, Xulu-Kasaba ZN. Screening of Diabetic Retinopathy Using Teleophthalmology to Complement Human Resources for Eye Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinics and Practice. 2022 m. rugpjūčio;12(4):457–67.
25. Tan CH, Kyaw BM, Smith H, Tan CS, Tudor Car L. Use of Smartphones to Detect Diabetic Retinopathy: Scoping Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies. J Med Internet Res. 2020 m. gegužės 15 d.;22(5):e16658.
26. Wang S, Zuo Y, Wang N, Tong B. Fundus fluorescence Angiography in diagnosing diabetic retinopathy. Pak J Med Sci. 2017 m.;33(6):1328–32.
27. Zaky MA, Hamed WR, Marey HM, El Ghoubashy ES. Comparative study between fundus fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography in evaluation of diabetic maculopathy. Delta Journal of Ophthalmology. 2023 m. gruodžio;24(4):221.
28. Silva PS, Liu D, Glassman AR, Aiello LP, Grover S, Kingsley RM, ir kt. Assessment of Fluorescein Angiography Nonperfusion in Eyes with Diabetic Retinopathy using Ultrawide Field Retinal Imaging. Retina. 2022 m. liepos 1 d.;42(7):1302–10.
29. Sohn EH, van Dijk HW, Jiao C, Kok PHB, Jeong W, Demirkaya N, ir kt. Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 m. gegužės 10 d.;113(19):E2655–64.
30. Jiang J, Liu J, Yang J, Jiang B. Optical coherence tomography evaluation of choroidal structure changes in diabetic retinopathy patients: A systematic review and meta-analysis. [Prieiga per internetą]. Front Med 2022 m. spalio 20 d. [žiūrėta 2025 m. kovo 3 d.];9. Adresas: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.986209/full>
31. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. Prog Retin Eye Res. 2018 m. gegužės;64:1–55.
32. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, ir kt. Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy: A Prospective Pilot Study. American Journal of Ophthalmology. 2015 m. liepos 1 d.;160(1):35–44.e1.
33. Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, Amano H, Okazaki K. Quantitative Retinal Optical Coherence Tomography Angiography in Patients With Diabetes Without Diabetic Retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017 m. sausio 1 d.;58(1):190–6.
34. Carnevali A, Sacconi R, Corbelli E, Tomasso L, Querques L, Zerbini G, ir kt. Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. Acta Diabetol. 2017 m. liepos 1 d.;54(7):695–702.

35. Schwartz R, Khalid H, Sivaprasad S, Nicholson L, Anikina E, Sullivan P, ir kt. Objective Evaluation of Proliferative Diabetic Retinopathy Using OCT. *Ophthalmology Retina*. 2020 m. vasario 1 d.;4(2):164–74.
36. Choudhry N, Duker JS, Freund KB, Kiss S, Querques G, Rosen R, ir kt. Classification and Guidelines for Widefield Imaging: Recommendations from the International Widefield Imaging Study Group. *Ophthalmology Retina*. 2019 m. spalio 1 d.;3(10):843–9.
37. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NMN, Kwak H, Dyer KH, Omar AF, ir kt. Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Increased Risk of Diabetic Retinopathy Progression over 4 Years. *Ophthalmology*. 2015 m. gegužės 1 d.;122(5):949–56.
38. Kheradpisheh SR, Ghodrati M, Ganjtabesh M, Masquelier T. Deep Networks Can Resemble Human Feed-forward Vision in Invariant Object Recognition. *Sci Rep*. 2016 m. rugsėjo 7 d.;6:32672.
39. Le D, Alam M, Yao CK, Lim JJ, Hsieh YT, Chan RVP, ir kt. Transfer Learning for Automated OCTA Detection of Diabetic Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 m. liepos 2 d.;9(2):35.
40. Liu X, Ali TK, Singh P, Shah A, McKinney SM, Ruamviboonsuk P, ir kt. Deep Learning to Detect OCT-derived Diabetic Macular Edema from Color Retinal Photographs: A Multicenter Validation Study. *Ophthalmology Retina*. 2022 m. gegužės 1 d.;6(5):398–410.
41. Balčiūnienė VJ, Cimbalas A. Tinklainės ligų gydymo rekomendacijos. Vilnius: Lietuvos akių gydytojų draugija; 2017 m. rugsėjo 22 d.
42. Hsieh YT, Chuang LM, Jiang YD, Chang TJ, Yang CM, Yang CH, ir kt. Application of deep learning image assessment software VeriSee™ for diabetic retinopathy screening. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2021 m. sausio 1 d.;120(1, Part 1):165–71.
43. Zhao PY, Bommakanti N, Yu G, Aaberg MT, Patel TP, Paulus YM. Deep learning for automated detection of neovascular leakage on ultra-widefield fluorescein angiography in diabetic retinopathy. *Sci Rep*. 2023 m. birželio 6 d.;13(1):9165.
44. Wolf RM, Channa R, Liu TYA, Zehra A, Bromberger L, Patel D, ir kt. Autonomous artificial intelligence increases screening and follow-up for diabetic retinopathy in youth: the ACCESS randomized control trial. *Nat Commun*. 2024 m. sausio 11 d.;15:421.
45. Liu TYA, Shpigel J, Khan F, Smith K, Prichett L, Channa R, ir kt. Use of Diabetes Technologies and Retinopathy in Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2024 m. kovo 4 d.;7(3):e240728.
46. Ferm ML, DeSalvo DJ, Prichett LM, Sickler JK, Wolf RM, Channa R. Clinical and Demographic Factors Associated With Diabetic Retinopathy Among Young Patients With Diabetes. *JAMA Network Open*. 2021 m. rugsėjo 27 d.;4(9):e2126126.
47. Kumar K, Baliga G, Babu N, Rajan RP, Kumar G, Mishra C, ir kt. Clinical features and surgical outcomes of complications of proliferative diabetic retinopathy in young adults with type 1 diabetes mellitus versus type 2 diabetes mellitus - A comparative observational study. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021 m. lapkričio;69(11):3289.
48. American Diabetes Association. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2018 m. gruodžio 7 d.;42(Supplement_1):S139–47.

49. Stevens H, de la Paz M, Cooper B, Bhattacharya R. Long-term use of semaglutide and risk of diabetic retinopathy progression. *Endocrine and Metabolic Science*. 2024 m. birželio 30 d.;15:100168.
50. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, ir kt. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2017 m. spalio 10 d.;318(14):1358–66.
51. Di Molfetta S, Di Gioia L, Caruso I, Cignarelli A, Green SC, Natale P, ir kt. Efficacy and Safety of Different Hybrid Closed Loop Systems for Automated Insulin Delivery in People With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2024 m. rugsėjo;40(6):e3842.
52. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, Eggerman TL, Alejandro R, Bellin MD, ir kt. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2016 m. liepos;39(7):1230–40.
53. Lablanche S, Borot S, Wojtuszczyński A, Skaare K, Penfornis A, Malvezzi P, ir kt. Ten-year outcomes of islet transplantation in patients with type 1 diabetes: Data from the Swiss-French GRAGIL network. *American Journal of Transplantation*. 2021 m. lapkričio 1 d.;21(11):3725–33.
54. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, ir kt. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 m. rugsėjo 10 d.;41(11):2370–6.
55. Tsujimoto T, Kajio H. Four-Year Screening Interval and Vision-Threatening Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients With Good Glycemic Control. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021 m. vasario 1 d.;96(2):322–31.
56. Nayak SS, Kuriyakose D, Polisetty LD, Patil AA, Ameen D, Bonu R, ir kt. Diagnostic and prognostic value of triglyceride glucose index: a comprehensive evaluation of meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 m. rugpjūčio 23 d.;23:310.
57. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab*. 2019 m. kovo;21(3):454–66.
58. Feldman-Billard S, Larger É, Massin P. Early worsening of diabetic retinopathy after rapid improvement of blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 2018 m. vasario 1 d.;44(1):4–14.
59. Karakus KE, Akturk HK, Snell-Bergeon JK, Shah VN. Progression of Diabetic Retinopathy After Initiation of Automated Insulin Delivery System in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2025 m. vasario 14 d.;19322968251318740.
60. Fenwick EK, Xie J, Man REK, Sabanayagam C, Lim L, Rees G, ir kt. Combined poor diabetes control indicators are associated with higher risks of diabetic retinopathy and macular edema than poor glycemic control alone. *PLOS ONE*. 2017 m. birželio 29 d.;12(6):e0180252.
61. Wang B, Wang F, Zhang Y, Zhao SH, Zhao WJ, Yan SL, ir kt. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015 m. balandžio 1 d.;3(4):263–74.

62. Zhou Y, Zhang Y, Shi K, Wang C. Body mass index and risk of diabetic retinopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2017 m. birželio 2 d.;96(22):e6754.
63. Kumar P, Bhargava S, Agarwal PK, Garg A, Khosla A. Association of serum magnesium with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2019 m. gegužės;8(5):1671.
64. Long M, Wang C, Liu D. Glycated hemoglobin A1C and vitamin D and their association with diabetic retinopathy severity. *Nutr Diabetes*. 2017 m. birželio;7(6):e281–e281.
65. Widyaputri F, Rogers SL, Kandasamy R, Shub A, Symons RCA, Lim LL. Global Estimates of Diabetic Retinopathy Prevalence and Progression in Pregnant Women With Preexisting Diabetes. *JAMA Ophthalmol*. 2022 m. gegužės;140(5):486–94.
66. Bressler SB, Beaulieu WT, Glassman AR, Gross JG, Melia M, Chen E, ir kt. Photocoagulation Versus Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: Should Baseline Characteristics Affect Choice of Treatment? *Retina*. 2019 m. rugsėjo;39(9):1646–54.
67. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 m. lapkričio 24 d.;314(20):2137–46.
68. Gross JG, Glassman AR, Liu D, Sun JK, Antoszyk AN, Baker CW, ir kt. Five-Year Outcomes of Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018 m. spalio 1 d.;136(10):1138–48.
69. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, ir kt. Pan-retinal photocoagulation and other forms of laser treatment and drug therapies for non-proliferative diabetic retinopathy: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015 m. liepos;19(51):v–247.
70. Bressler NM, Beaulieu WT, Bressler SB, Glassman AR, Melia BM, Jampol LM, ir kt. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy and Risk of Traction Retinal Detachment in Eyes with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Retina*. 2020 m. birželio;40(6):1021–8.
71. Reibaldi M, Fallico M, Avitabile T, Marolo P, Parisi G, Cennamo G, ir kt. Frequency of Intravitreal Anti-VEGF Injections and Risk of Death: A Systematic Review with Meta-analysis. *Ophthalmology Retina*. 2022 m. gegužės 1 d.;6(5):369–76.
72. Virgili G, Curran K, Lucenteforte E, Peto T, Parravano M. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 m. birželio 27 d.;2023(6):CD007419.
73. Obeid A, Gao X, Ali FS, Talcott KE, Aderman CM, Hyman L, ir kt. Loss to Follow-Up in Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy after Panretinal Photocoagulation or Intravitreal Anti-VEGF Injections. *Ophthalmology*. 2018 m. rugsėjo 1 d.;125(9):1386–92.
74. Obeid A, Su D, Patel SN, Uhr JH, Borkar D, Gao X, ir kt. Outcomes of Eyes Lost to Follow-up with Proliferative Diabetic Retinopathy That Received Panretinal Photocoagulation versus Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Ophthalmology*. 2019 m. kovo 1 d.;126(3):407–13.

75. Tai F, Nanji K, Garg A, Zeraatkar D, Phillips M, Steel DH, ir kt. Subthreshold Compared with Threshold Macular Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology Retina*. 2024 m. kovo 1 d.;8(3):223–33.
76. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. V-910 Dėl Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių sąrašo patvirtinimo [Prieiga per internetą]. 2025 [žiūrėta 2025 m. balandžio 6 d.]. Adresas: <https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/195628c02eb611e4a83cb4f588d2ac1a/asr>
77. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, ir kt. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020 m. sausio 1 d.;127(1):P66–145.
78. Gao L, Zhao X, Jiao L, Tang L. Intravitreal corticosteroids for diabetic macular edema: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eye Vis (Lond)*. 2021 m. spalio 11 d.;8:35.
79. He Y, Ren X jun, Hu B jie, Lam WC, Li X rong. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2018 m. gegužės 21 d.;18:121.
80. Rosenblatt A, Udaondo P, Cunha-Vaz J, Sivaprasad S, Bandello F, Lanzetta P, ir kt. A Collaborative Retrospective Study on the Efficacy and Safety of Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) in Patients with Diabetic Macular Edema: The European DME Registry Study. *Ophthalmology*. 2020 m. kovo 1 d.;127(3):377–93.
81. Kačmař J, Cholevík D. Corticosteroid Induced Posterior Subcapsular Cataract. *Cesk Slov Oftalmol*. 2019 m.;74(6):226–32.
82. Maria MD, Panchal B, Coassin M. Update on indications for diabetic vitrectomy and management of complications. *Annals of Eye Science*. 2018 m. rugsėjo 30 d.;3(9):51–51.
83. Liao M, Wang X, Yu J, Meng X, Liu Y, Dong X, ir kt. Characteristics and outcomes of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy in young versus senior patients. *BMC Ophthalmol*. 2020 m. spalio 19 d.;20(1):416.
84. Chen HJ, Wang CG, Dou HL, Feng XF, Xu YM, Ma ZZ. Effect of intravitreal ranibizumab pretreatment on vitrectomy in young patients with proliferative diabetic retinopathy. *Ann Palliat Med*. 2020 m. sausio;9(1):82–9.
85. Bressler SB, Odia I, Maguire MG, Dhoot DS, Glassman AR, Jampol LM, ir kt. Factors Associated With Visual Acuity and Central Subfield Thickness Changes When Treating Diabetic Macular Edema With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *JAMA Ophthalmol*. 2019 m. balandžio;137(4):382–9.
86. Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, Lammer J, Lin MM, Prager SG, ir kt. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. *Diabetes*. 2015 m. liepos;64(7):2560–70.
87. Sen S, Ramasamy K, Sivaprasad S. Indicators of Visual Prognosis in Diabetic Macular Oedema. *J Pers Med*. 2021 m. gegužės 22 d.;11(6):449.
88. Midena E, Torresin T, Schiavon S, Danieli L, Polo C, Pilotto E, ir kt. The Disorganization of Retinal Inner Layers Is Correlated to Müller Cells Impairment in Diabetic Macular Edema: An Imaging and Omics Study. *Int J Mol Sci*. 2023 m. birželio 1 d.;24(11):9607.

89. Pappuru RKR, Ribeiro L, Lobo C, Alves D, Cunha-Vaz J. Microaneurysm turnover is a predictor of diabetic retinopathy progression. *Br J Ophthalmol*. 2019 m. vasario;103(2):222–6.
90. Mohapatra A, Sudharshan S, Majumder PD, Sreenivasan J, Raman R. Clinical Profile and Ocular Morbidities in Patients with Both Diabetic Retinopathy and Uveitis. *Ophthalmology Science*. 2024 m. lapkričio 1 d.;4(6):100511.
91. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C, Sallam AB, Mohamed Q, Yang YC, ir kt. Risk Factors and Incidence of Macular Edema after Cataract Surgery: A Database Study of 81984 Eyes. *Ophthalmology*. 2016 m. vasario;123(2):316–23.
92. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence; 2019.
93. Singh HK, Saadabadi A. Sertraline. [Prieiga per internetą]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [žiūrėta 2025 m. balandžio 24 d.]. Adresas: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547689/>

11. PRIEDAI



VIEŠOJI ĮSTAIGA VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2025-04-04 Nr. SR-2212
I 2025-03-25 Nr. GR-2842

egle.gecaite@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studijų programos studentė **Eglė Gečaitė** rengdama mokslinį darbą „Jaunų suaugusiųjų diabetinė retinopatija (ang. Diabetic Rethinopathy in Young Adults)“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė I. Šimkienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorei valdymui

Jolita Jakutienė

M. Skardžiūtė mingaile.skardziute@santa.lt

Santariškių g. 2,
LT-08406 Vilnius

Tel. +370 5 236 5000
Faks. +370 5 236 5111

Interneto svetainė: santa.lt
El.p. info@santa.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre.
kodas 124364561, PVM mokėtojo kodas LT243645610

1 priedas. Sutikimas dėl klinikinio atvejo nagrinėjimo