

EVALUAREA ȘI TRATAMENTUL RETINOPATIEI DIABETICE ÎN SARCINĂ

Cristina ȘCERBATIUC

Catedra de oftalmologie, IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).18](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).18)

Rezumat

Prevalența retinopatiei diabetice (RD) continuă să crească la femeile însărcinate. Lipsa studiilor privind siguranța și eficiența opțiunilor actuale de tratament în timpul sarcinii face ca managementul bolii să fie deosebit de dificil. Toate femeile însărcinate cu diabet zaharat ar trebui să efectueze un screening prenatal al RD, precum și să primească recomandări cu privire la evoluția și managementul RD în timpul sarcinii. Trebuie recomandat controlul optim al glicemiei și al tensiunii arteriale. Pentru pacienții cu retinopatie diabetică proliferativă (RDP) în absența unui edem macular diabetic (EMD) semnificativ, fotocoagularea panretinală rămâne o opțiune de tratament sigură și eficientă. Edemul macular diabetic semnificativ poate fi tratat cu laser focal, dacă se identifică zone de leakage focal în maculă, steroizi cu injecție intravitreală sau agenți inhibitori de creștere a endoteliului vascular (anti-VEGF). Trebuie de luat în considerare riscul teoretic al agenților anti-VEGF pentru făt, de aceea paciențele trebuie să fie informate cu privire la riscurile și beneficiile terapiei anti-VEGF înainte de inițierea tratamentului. Atunci când se ia decizia de a trata cu agenți anti-VEGF, Ranibizumab ar trebui să fie agentul de elecție. În concluzie, oftalmologii ar trebui să ia decizii de tratament la paciențele gravide cu RD pentru fiecare caz în parte, luând în considerare severitatea bolii, riscul de scădere permanentă a vederii, termenul de gestație și preferințele pacientei.

Cuvinte-cheie: Retinopatie diabetică; sarcină; fotocoagularea cu laser; steroizi cu injecție intravitreală; anti-VEGF

Summary

Pregnancy and diabetic retinopathy: assessment and treatment

The prevalence of diabetic retinopathy (DR) continues to increase in pregnant women. The lack of studies on the safety and efficacy of current treatment options during pregnancy makes management of the disease particularly challenging. All pregnant women with diabetes should undergo prenatal screening for DR as well as receive advice on the course and management of DR during pregnancy. Optimal control of blood glucose and blood pressure should be recommended. For patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR) in the absence of significant diabetic macular edema (DME), pan-retinal photocoagulation remains a safe and effective treatment option. Significant diabetic macular edema can be treated with a focal laser if focal leakage areas are identified in the macula, intravitreally introduced steroids or anti-VEGF agents. The theoretical risk of anti-VEGF agents to the fetus must be considered so patients should be informed of the risks and benefits of anti-VEGF therapy before treatment is initiated. When deciding to treat with anti-VEGF agents, Ranibizumab should be the agent of choice. In conclusion, ophthalmologists should make treatment decisions in pregnant patients with DR on a case-by-case basis, taking into account

disease severity, risk of permanent vision loss, gestational term, and patient preferences.

Keywords: diabetic retinopathy; pregnancy; laser photocoagulation; intravitreal steroids; anti-VEGF

Резюме

Беременность и диабетическая ретинопатия: оценка и лечение

Распространенность диабетической ретинопатии (ДР) у беременных женщин продолжает расти. Отсутствие исследований, посвященных безопасности и эффективности современных методов лечения во время беременности, делает ведение заболевания особенно сложным. Все беременные женщины с диабетом должны проходить пренатальный скрининг на ДР, а также получать рекомендации по течению и ведению ДР во время беременности. Следует рекомендовать оптимальный контроль уровня глюкозы в крови и артериального давления. Для пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) при отсутствии значительного диабетического макулярного отека (ДМО) панретинальная фотокоагуляция остается безопасным и эффективным методом лечения. Значительный диабетический макулярный отек можно лечить с помощью фокального лазера, если в макуле выявлены очаги утечки, интравитреального введения стероидов или анти-VEGF-агентов. Необходимо учитывать теоретический риск воздействия анти-VEGF-агентов на плод, поэтому пациенты должны быть проинформированы о рисках и преимуществах анти-VEGF-терапии до начала лечения. При принятии решения о лечении анти-VEGF-агентами препаратом выбора должен быть ранибизумаб. В заключение следует отметить, что офтальмологи должны принимать решения о лечении беременных пациенток с ДР в каждом конкретном случае с учетом тяжести заболевания, риска необратимой потери зрения, срока беременности и предпочтений пациенток.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия; беременность; лазерная фотокоагуляция; интравитреальные стероиды; анти-VEGF

Introducere

Prevalența și progresia retinopatiei diabetice (RD) în timpul sarcinii este mai mare decât în cazul populației diabetice generale și aceste modificări pot să persiste timp de 12 luni postpartum. RD este o complicație microvasculară frecventă a diabetului. Este una dintre principalele cauze de afectare a vederii la persoanele cu vârsta cuprinsă între 20 și

64 de ani, ceea ce se suprapune cu anii fertilității în cazul femeilor. Sarcina este un factor de risc pentru progresia RD, independent de alți factori. Gestionarea RD în timpul sarcinii presupune numeroase provocări, inclusiv potențiala avansare rapidă a RD, contraindicație relativă a noilor tratamente pentru RD, cum ar fi injecțiile intravitreale, din cauza riscurilor pe care acești agenți le prezintă pentru făt. Evoluția RD în timpul sarcinii este multifactorială și este adesea rezultatul unor modificări metabolice și hormonale. În plus, un control metabolic prompt și riguros în timpul sarcinii la femeile cu un control metabolic anterior insuficient poate determina, de asemenea, o agravare a RD [1, 2]. Gestionarea RD în timpul sarcinii presupune mai multe provocări particulare: o evoluție mai agresivă a bolii și un risc crescut de progresie în timpul sarcinii, incapacitatea de a administra agenți anti-VEGF din cauza posibilelor riscuri materne și fetale, precum și dificultățile de natură logistică determinate de multiplele programări medicale care fac controlul maladiei mai dificil.

În plus, lipsesc studiile clinice bine argumentate, care să evalueze siguranța și eficiența terapiei utilizate pentru tratamentul RD la pacientele gravide. Problemele etice legate de includerea gravidelor în studiile clinice au dus la generalizarea datelor, care ar putea să nu fie aplicabile pacientelor gravide.

Scopul cercetării

Studierea principiilor de evaluare a retinopatiei diabetice și tratament al acesteia în timpul sarcinii, pentru a identifica factorii de risc de avansare a retinopatiei diabetice, managementul și indicațiile de tratament pentru pacientele cu diabet zaharat în timpul sarcinii.

Materiale și metode

Retinopatia diabetică în timpul sarcinii a fost subiectul unei analize comprehensive a literaturii științifice și medicale. Pentru realizarea scopului cercetării, s-a efectuat o căutare structurată în bazele de date PubMed, Scopus și HINARI, luând în considerare articolele relevante publicate în ultimii 10 ani. Termenii de căutare folosiți au fost: „retinopatie diabetică”, „sarcină”, „fotocoagulare cu laser”, „steroidi intravitreali”, „anti-VEGF”.

În studiu au fost incluse atât articole originale, cât și rezumate ale conferințelor, precum și orice proiect de studiu care aborda problema retinopatiei diabetice în sarcină. Din totalul de 346 de lucrări identificate fără ca acestea să fie dublate, doar 30 de articole au îndeplinit criteriul „Sarcina și retinopatia diabetică”, incluzând metaanalize și revizuri sistematice.

Din cele 30 de articole analizate, o parte sunt publicate înainte de anul 2014, acest fapt însă nu

minimizează valoarea lor științifică. Datele literaturii au fost analizate și comparate pentru fiecare opțiune de tratament, efectele secundare, calitatea vieții și satisfacția pacienților.

Rezultate

O prevalență în creștere și un debut din ce în ce mai precoce al diabetului zaharat de tip 2 (DZ2), în combinație cu creșterea vârstei materne, a dus la o creștere a numărului de femei cu diabet în timpul sarcinii. Prevalența globală a RD a fost raportată ca fiind de 52,3% și 6,1% la gravidele cu diabet zaharat de tip 1 și 2 [1]. Rata de apariție a cazurilor noi de RD în timpul sarcinii a fost raportată la 15%, în timp ce progresia de la retinopatie diabetică neproliferativă la retinopatie diabetică proliferativă a fost raportată la 6,3% [1]. Incidența unui diagnostic primar stabilit de RD în timpul sarcinii rămâne mai crescută la femeile cu diabet zaharat de tip 1 în comparație cu cele cu diabet zaharat de tip 2 (15,8% vs. 9,0%); cu toate acestea, rata de progresie a retinopatiei rămâne similară la cele două grupuri [1,3].

Factorii de risc pentru progresia RD în timpul sarcinii sunt: durata prelungită a diabetului zaharat, controlul glicemic insuficient, preeclampsia, hipertensiunea arterială și nefropatia preexistentă. În plus, scăderea bruscă a nivelului de HbA1C și intensificarea controlului glicemic în timpul sarcinii la femeile cu un control metabolic deficitar înainte de sarcină crește, de asemenea, riscul de progresie a RD [4]. Toate gravidele cu diabet zaharat ar trebui să efectueze un screening prenatal pentru RD, precum și să primească recomandări cu privire la evoluția și gestionarea RD în timpul sarcinii. Ghidul Academiei Americane de Oftalmologie recomandă screeningul pentru RD în primul trimestru la femeile cu diabet și apoi la fiecare 3-12 luni, în funcție de severitatea RD. Pacienții cu retinopatie diabetică neproliferativă severă trebuie urmăriți la fiecare 1-3 luni [5].

Asociația Americană de Diabet recomandă un examen oftalmologic la femeile însărcinate cu diabet în primul trimestru, cu o monitorizare minuțioasă pe tot parcursul sarcinii până la 1 an post-partum [6]. Ghidul „National Institute for Health and Care Excellence” (NICE) recomandă ca femeile însărcinate cu diabet preexistent să efectueze un examen oftalmologic la începutul sarcinii și apoi la săptămâna 28, dacă prima evaluare a fost normală. Dacă RD a fost prezentă la prima examinare, ar trebui să se efectueze o monitorizare suplimentară repetată între 16-20 de săptămâni [7]. Înainte de a rămâne însărcinate, femeile ar trebui încurajate să controleze glicemia și tensiunea arterială, deoarece acest fapt e asociat cu o rată mai mică de progresie a RD [8, 9]. În cazul sarcinilor neplanificate cu un control glicemic

necorespunzător, ar trebui să se acorde prioritate controlului glicemic optim, deoarece riscurile privind consecințele materne și fetale asociate cu un control glicemic necorespunzător în timpul sarcinii depășesc riscurile de progresie a RD ca urmare a scăderii prompte a hemoglobinei glicate (HbA1c). Tratatamentul intensiv din cadrul studiului „Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT) a arătat că, deși s-a observat o agravare timpurie a RD la o proporție mai mare de pacienți supuși unui tratament intensiv, beneficiile pe termen lung ale unui control glicemic strict depășesc cu mult riscurile asociate cu agravarea timpurie a bolii [10].

Rolul imagisticii multimodale

Fotografierea fundului de ochi este importantă pentru documentarea severității RD. „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study” (ETDRS) a definit inițial fotografierea stereoscopică a fundului de ochi în 7 câmpuri standard (30°) ca fiind standardul de aur pentru detectarea RD [11]. Tomografia în coerență optică (OCT) a maculei este un instrument excelent pentru a stabili prezența și severitatea edemului macular diabetic și modificările structurale ale retinei determinate de ischemie. OCT a devenit standardul de aur în diagnosticarea și urmărirea edemului macular diabetic (EMD) [12].

Angiografia cu fluoresceină (AF) este considerată standardul de aur pentru a evalua gradul de non-perfuzie, de ischemie maculară, prezența neovascularizației, care altfel nu ar putea fi evaluată la examenul clinic și poate diferenția EMD de alte cauze de edem macular. AF este deosebit de importantă în special pentru captarea zonei de non-perfuzie și a neovascularizației, care apar adesea la periferia medie și periferia extremă și pot fi ratate la fotografierea tradițională a fundului de ochi. FA ultra-widefield captează mai multe zone de non-perfuzie și neovascularizație decât imaginea standard cu șapte câmpuri și este folosită mai des în managementul actual al RD [13].

În ceea ce privește utilizarea AF la pacientele gravide, este recomandată doar în cazul de pierdere vizuală inexplicabilă sau atunci când etiologia neovascularizării sau a edemului macular poate nu este clară. Studiile au arătat că colorantul de fluoresceină poate traversa placentă și pătrunde în circulația fetală, deși nu au fost documentate efecte adverse ale colorantului asupra stării fetale [14].

Colorantul de fluoresceină poate fi, de asemenea, prezent în laptele matern timp de până la 72 de ore după injectarea colorantului; aceste informații trebuie puse la dispoziția mamelor care alăptează [14]. Angiografia prin tomografie în coerență optică (OCTA) poate servi ca o modalitate alternativă valo-

roasă de imagistică pentru evaluarea modificărilor microvasculare și a non-perfuziei retiniene la femeile însărcinate și care alăptează. OCTA are posibilitatea de a vizualiza straturile vasculare retiniene distincte cu o rezoluție axială înaltă. Studiile au arătat evaluări cantitative OCTA corelate cu severitatea DR, inclusiv densitatea vasculară redusă în plexurile capilare superficiale și profunde, creșterea zonei avasculare foveale și prezența microanevrismelor [15].

Managementul medicamentos și chirurgical

1. Supraveghere

Pacienții cu retinopatie diabetică neproliferativă ușoară până la moderată și cei cu EMD ușor până la moderat pot fi monitorizați în mod conservativ, cu control riguros al glicemiei și al tensiunii arteriale; numai acest lucru poate duce în unele cazuri la o stabilizare semnificativă a bolii. Severitatea RD la concepere este importantă, deoarece s-a demonstrat că progresia RD în timpul sarcinii este mai semnificativă la gravidele cu forme moderate și severe de RD în comparație cu cele cu RD ușoară sau fără RD la concepere. În cadrul studiului „Diabetes in Early Pregnancy Study”, RD a progresat la 55% dintre femeile gravide cu RDNP moderată sau severă, și doar la 21% dintre cele cu RDNP ușoară [16]. La pacienții cu progresie a RD, modalitățile de tratament descrise mai jos vor fi utilizate în mod individual.

2. Considerații cu privire la tratamentul pentru EMD

Opțiunile de tratament pentru EMD variază în funcție de acuitatea vizuală a pacientului, de severitatea bolii și de rezultatele imagistice. În general, se recomandă o abordare pe etape în tratamentul EMD. Dacă nu există o implicare centrală (în limita a 1 mm central) pe OCT, tratamentul este amânat și se recomandă controlul glicemiei și al tensiunii arteriale. La pacientele care nu sunt gravide, pe baza studiilor efectuate, agenții anti-VEGF reprezintă prima linie de tratament [17, 18]. Totuși, mai departe abordăm tratamentul care poate fi luat în considerare la pacientele gravide datorită riscurilor anti-VEGF în timpul sarcinii.

3. Laser focal

Laserul focal este adesea tratamentul de elecție folosit pentru edemul macular în timpul sarcinii. Este alegerea ideală de tratament atunci când edemul macular este cauzat de leakage ale unor microanevrisme lângă fovea; aceste microanevrisme pot fi ușor inactivate prin laser focal, cu rezolvarea edemului macular. De fapt, laserul focal modificat poate fi superior steroizilor intravitreali și reprezintă o opțiune de tratament de durată. Cu toate acestea, atunci când microanevrismele sunt aproape de fovea sau când edemul macular este rezultatul unei scurgeri vasculare difuze, sau la pacienții cu edem

macular refractar la laserul focal, trebuie examinate și alte opțiuni de tratament [19].

4. *Terapia intravitreană cu steroizi*

La pacientele însărcinate care nu sunt considerate potrivite pentru laserul focal, steroizii intravitreali rămân o opțiune de tratament sigură și eficientă. Pot fi utilizate trei tipuri de medicamente corticosteroide intravitreale: acetona de triamcinolonă, dexametazonă și acetona de fluocinolonă [20]. Rezultate vizuale și anatomice bune au fost raportate la 8 ochi a 5 paciente gravide cu EMD implicând fovea, tratate cu implant intravitreal de dexametazonă, fără o creștere semnificativă a presiunii intraoculare [21]. Steroizii intravitreali rămân o opțiune rezonabilă de tratament la pacientele gravide cu EMD semnificativ, atunci când tratamentul cu terapie anti-VEGF nu este de elecție.

5. *Rolul terapiei anti-VEGF*

Studiile pe animale cu agenți anti-VEGF administrați într-o doză mai mare decât cea recomandată la om au fost asociate cu riscul de anomalii fetale [22]. Nu există studii randomizate la om privind efectele adverse ale terapiei anti-VEGF asupra sănătății fetale și materne în timpul sarcinii. Întrucât s-a presupus că VEGF joacă un rol în dezvoltarea normală a vascularizației fetale și placentare, s-a considerat că nivelurile sale reduse ar putea avea ca rezultat un posibil efect teratogen. S-a demonstrat că nivelurile reduse ale VEGF pot avea ca rezultat o posibilă teratogenitate [23].

S-a demonstrat că la om nivelul sangvin al VEGF scade după o singură injecție intravitreană de agenți anti-VEGF; cu toate acestea, se cunoaște faptul că agenții anti-VEGF nu traversează bariera placentară și este posibil ca nivelul VEGF fetal să rămână destul de stabil în ciuda modificărilor nivelului VEGF matern. Totuși, testarea nivelurilor VEGF fetale rămâne o provocare, prin urmare, efectele agenților anti-VEGF intravitreali asupra nivelurilor VEGF fetale sunt necunoscute [24]. Decizia privind tipul de anti-VEGF este determinată de timpul de înjumătățire a medicamentului în plasmă. Bevacizumab rămâne în plasmă mult mai mult timp și s-a observat că o doză intravitreană de bevacizumab ar putea reduce nivelurile plasmatice de VEGF timp de cel puțin o lună. Timpul de înjumătățire mai scurt și clearance-ul plasmatic rapid al Ranibizumabului îl face să fie potențialul agent de elecție la pacientele gravide și la pacientele care preconizează să rămână însărcinate la scurt timp după tratamentul anti-VEGF. Se recomandă ca femeile să aștepte cel puțin 3 luni de la ultima injecție anti-VEGF înainte de concepere [25, 26].

6. *Fotocoagulare panretiniană*

Fotocoagurarea panretiniană (FPR) este o opțiune de tratament sigură la pacientele gravide cu

RD și rămâne pilonul de bază în prevenirea progresiei bolii. Tratamentul cu FPR este recomandat în stadii mai precoce la pacientele gravide. La pacienții cu EMD preexistent, trebuie să se ia o decizie prudentă în ceea ce privește necesitatea tratamentului, precum și momentul și intensitatea tratamentului, deoarece FPR presupune un risc de agravare a EMD [27].

7. *Opțiuni de tratament chirurgical.* Anumite complicații legate de RD pot să necesite intervenție chirurgicală. Cele mai frecvente indicații pentru intervenția chirurgicală la pacienții diabetici includ hemoragia vitreană care nu se reabsoarbe, decolare traccională de retină și glaucomul neovascular. Totuși, planificarea intervenției chirurgicale este adesea mai dificilă la pacientele gravide din cauza factorilor care influențează capacitatea pacientei de a se poziționa în decubit dorsal în timpul intervenției chirurgicale, riscurile materne și fetale asociate cu anestezia și îngrijirea postoperatorie, inclusiv vizitele frecvente la clinică.

Discuții

În pofida îngrijorărilor legate de efectele potențial nocive ale agenților anti-VEGF în timpul sarcinii, există câteva cazuri raportate care sugerează utilizarea sigură a agenților anti-VEGF la începutul sarcinii nedignosticate, fără niciun rezultat negativ pentru mamă sau făt [25]. Având în vedere lipsa unor dovezi certe cu referire la siguranța agenților anti-VEGF în timpul sarcinii, retinologii pot lua în considerare utilizarea agenților anti-VEGF pentru tratamentul EMD în timpul sarcinii. Această decizie trebuie individualizată pentru fiecare pacientă în parte, după o evaluare minuțioasă și discuție despre riscuri și beneficii. Studiile au arătat rezultate similare la 36 de luni de monitorizare în ceea ce privește acuitatea vizuală la pacienții cu DME la care tratamentul anti-VEGF a fost amânat cu 12 luni față de cei care au primit tratament imediat. În plus, EMD se poate rezolva spontan după naștere la un anumit număr de paciente, ceea ce face ca monitorizarea continuă să fie o opțiune rezonabilă de gestionare a EMD în timpul sarcinii [26]. Decizia de intervenție chirurgicală oftalmologică ar trebui să fie luată individual, ținând cont de perioada de gestație, starea ochiului congener și de riscul de pierdere permanentă a vederii. Orice intervenție chirurgicală ar trebui planificată împreună cu obstetricianul, deoarece aceste paciente necesită monitorizare fetală în timpul intervenției chirurgicale, iar anestezia locală este preferabilă anesteziei generale, deoarece anestezia generală este asociată cu creșterea numărului de complicații materne (risc de tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară, aspirație etc.) și fetale (avort spontan și travaliu înainte de termen). În general și dacă este

posibil, intervenția chirurgicală trebuie amânată până în trimestrul al treilea sau după naștere [28].

În prezent, nu există studii convingătoare care să dicteze modul de naștere la pacientele cu RD. Unele studii sugerează un risc crescut de hemoragie vitreană indusă de fenomenul Valsalva la pacienții cu retinopatie diabetică proliferativă (RDP). În cele din urmă, modul de naștere ar trebui să fie determinat de factorii care asigură cele mai favorabile rezultate materne și fetale, iar RD nu ar trebui să fie considerată o contraindicație pentru nașterea vaginală [29].

Este interesant faptul că, deși RD se agravează în timpul sarcinii, studiile, inclusiv studiul „Diabetes Control and Complications”, au arătat că sarcina nu are niciun efect pe termen lung asupra evoluției ulterioare a bolii. Pacientele cu RD trebuie monitorizate cu atenție în perioada postpartum [30].

Valoarea aplicativă

Prevalența retinopatiei diabetice continuă să crească la femeile însărcinate. Lipsa studiilor privind siguranța și eficiența opțiunilor actuale de tratament în timpul sarcinii face ca managementul bolii să fie deosebit de dificil. Toate femeile însărcinate cu diabet zaharat ar trebui să efectueze un screening prenatal al RD, precum și să primească recomandări cu privire la evoluția și managementul RD în timpul sarcinii.

Trebuie recomandat controlul optim al glicemiei și al tensiunii arteriale. Pentru pacienții cu retinopatie diabetică proliferativă în absența unui edem macular diabetic semnificativ, fotocoagularea panretinală rămâne o opțiune de tratament sigură și eficientă. Edemul macular diabetic semnificativ poate fi tratat cu laser focal, dacă se identifică zone de leakage focal în maculă, steroizi introduși intravitreal sau agenți inhibitori de creștere a endoteliului vascular (anti-VEGF). Trebuie de luat în considerare riscul teoretic al agenților anti-VEGF pentru făt, de aceea pacientele trebuie să fie informate cu privire la riscurile și beneficiile terapiei anti-VEGF înainte de inițierea tratamentului. Atunci când se ia decizia de a trata cu agenți anti-VEGF, Ranibizumab ar trebui să fie agentul de elecție.

Concluzii

1. În perioada prenatală, femeile care sunt cunoscute cu diabet zaharat, ar trebui să fie informate corespunzător cu privire la efectele sarcinii asupra retinopatiei diabetice și ar trebui încurajat un control glicemic optim.

2. Riscul de progresie a retinopatiei diabetice în timpul sarcinii a fost asociat cu diabetul de tip 1, starea inițială a retinopatiei, durata îndelungată a diabetului, controlul glicemic inadecvat, preeclampsia, hipertensiunea arterială și nefropatia preexistentă.

3. Examinarea oftalmologică ar trebui efectuată înainte de sarcină sau în primul trimestru și pe tot parcursul perioadei de sarcină și post-partum, în funcție de severitatea retinopatiei diabetice. Retinopatia diabetică proliferativă ar trebui tratată cu fotocoagulare laser panretinală. Laserul focal sau steroizii cu administrare intravitreană sunt opțiunile de tratament recomandate pentru edemul macular diabetic.

4. Atunci când se ia decizia de a trata cu agenți anti-VEGF, Ranibizumab rămâne agentul de alegere, având în vedere timpul de înjumătățire mai scurt și clearance-ul plasmatic mai rapid.

5. În numeroase cazuri de edem macular diabetic ușor până la moderat pacientele sunt doar supravegheate, deoarece studiile au arătat rezultate similare la pacienții care au primit tratament imediat față de tratamentul tardiv pentru edem macular diabetic.

Declarație de conflict de interese

Autorul declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

1. WIDYAPUTRI, F., ROGERS, S.L., KANDASAMY, R. et al. Global Estimates of Diabetic Retinopathy Prevalence and Progression in Pregnant Women With Preexisting Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *JAMA Ophthalmol.* 2022, nr. 140, pp. 486-94.
2. MORRISON, J.L., HODGSON, L.A., LIM, L.L., et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a review. In: *Clin Exp Ophthalmol.* 2016, nr. 44 pp. 321-34.
3. WIDYAPUTRI, F., ROGERS, S.L., KHONG, E.W.C., et al. Prevalence of diabetic retinopathy in women with pregestational diabetes during pregnancy and the postpartum. In: *Clin Exp Ophthalmol.* 2022, nr. 50, pp. 757-67.
4. EGAN, A.M., MCVICKER, L., HEEREY, A., et al. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. In: *J Diabetes Res.* 2015, 310239.
5. CHRISTINA, J.F., et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern. Available online <https://www.aaopt.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp>
6. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION PROFESSIONAL PRACTICE COMMITTEE. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2024. In: *Diabetes Care.* 2024 nr. 1, pp. 47(Supplement_1):S1-S4. doi: 10.2337/dc24-SINT. PMID: 38078587; PMCID: PMC10725799.
7. NICE Clinical Guideline 63. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complication from pre-conception to the postnatal period. Available online: https://www.ascalema.es/wp-content/uploads/2014/08/011KO_Diabetes-in-pregnancy-2008.pdf
8. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. In: *Diabetes Care.* 2000, nr. 23, pp. 1084-91.

9. RASMUSSEN, K.L., LAUGESSEN, C.S., RINGHOLM, L., et al. Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. In: *Diabetologia*. 2010, nr. 53, pp. 1076-83.
10. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. In: *Arch Ophthalmol*. 1998, nr. 116, pp. 874-86.
11. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. In: *Ophthalmology*. 1991, nr. 98, pp. 786-806.
12. WANG, Y.T., TADARATI, M., WOLFSON, Y., et al. Comparison of Prevalence of Diabetic Macular Edema Based on Monocular Fundus Photography vs Optical Coherence Tomography. In: *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:222-8.
13. FRIBERG, T.R., GUPTA, A., YU, J., et al. Ultrawide angle fluorescein angiographic imaging: a comparison to conventional digital acquisition systems. In: *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008, nr. 39, pp. 304-11.
14. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Fluorescein. [Updated 2021 Dec 20].
15. SPAIDE, R.F., FUJIMOTO, J.G., WAHEED, N.K., et al. Optical coherence tomography angiography. In: *Prog Retin Eye Res*. 2018, nr. 64, pp. 1-55.
16. CHEW, E.Y., MILLS, J.L., METZGER, B.E. et al. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. In: *Diabetes Care*. 1995, nr. 18, pp. 631-7.
17. BAKER, C.W., GLASSMAN, A.R., BEAULIEU, W.T., et al. Effect of Initial Management With Aflibercept vs Laser Photocoagulation vs Observation on Vision Loss Among Patients With Diabetic Macular Edema Involving the Center of the Macula and Good Visual Acuity: A Randomized Clinical Trial. In: *JAMA*. 2019, nr. 321:1880-94.
18. WELLS, J.A., GLASSMAN, A.R., AYALA, A.R., et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. In: *N Engl J Med*. 2015, nr. 372, pp. 1193-203.
19. SCOTT, I.U., DANIS, R.P., BRESSLER, S.B., et al. Effect of focal/grid photocoagulation on visual acuity and retinal thickening in eyes with non-center-involved diabetic macular edema. In: *Retina*. 2009, nr. 29, pp. 613-7.
20. SCHWARTZ, S.G., FLYNN, H.W., SCOTT, I.U. Intravitreal Corticosteroids in the Management of Diabetic Macular Edema. In: *Curr Ophthalmol Rep*. 2013 nr. 1:
21. CONCILLADO, M., LUND-ANDERSEN, H., MATHIESEN, E.R., et al. Dexamethasone Intravitreal Implant for Diabetic Macular Edema During Pregnancy. In: *Am J Ophthalmol*. 2016, nr. 165, pp. 7-15.
22. Regeneron product information (aflibercept) 2015. [Citat 15.07.2024] Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125387lbl.pdf
23. ALMAWI, W.Y., SALDANHA, F.L., MAHMOOD, N.A., et al. Relationship between VEGFA polymorphisms and serum VEGF protein levels and recurrent spontaneous miscarriage. In: *Hum Reprod*. 2013, nr. 28, pp. 2628-35.
24. ZEHETNER, C., KRALINGER, M.T., MODI, Y.S., et al. Systemic levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration: a randomised, prospective trial. In: *Acta Ophthalmol.* 2015, nr. 93: e154-9.
25. SARMAD, A., LIP, P.L. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor in early pregnancy and the complex management of advance diabetic retinopathy and maculopathy during pregnancy. In: *Acta Ophthalmol*. 2016, nr. 94, e812-3.
26. SULLIVAN, L., KELLY, S.P., GLENN, A., et al. Intravitreal bevacizumab injection in unrecognised early pregnancy. In: *Eye (Lond)*. 2014, nr. 28, pp. 492-4.
27. CHENG, A.Y. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. In: *Can J Diabetes*. 2013, nr. 37, pp. S1-3.
28. CHAN, W.C., LIM, L.T., QUINN, M.J. et al. Management and outcome of sight-threatening diabetic retinopathy in pregnancy. In: *Eye (Lond)*. 2004, nr. 18, pp. 826-32.
29. ABDELAAL, A.M., ALQAHTANI, A.S. Mode of Delivery in the Setting of Repeated Vitreous Hemorrhages in Proliferative Diabetic Retinopathy: A Case Report and Review of the Literature. In: *Cureus*. 2020, nr. 12, pp. e11239
30. MIR, T.A., FINN, A.P. Pregnancy and diabetic retinopathy considerations for evaluation and treatment: a review. In: *Ann Eye Sci*. 2023, nr. 8:14.

Cristina Șcerbatiuc,
 conferențiar universitar,
 Catedra de oftalmologie,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel. 067270550,
 e-mail: cristina.scerbatiuc@usmf.md