

Dr. Kovács Illés, Prof. Dr. Salacz György

## A diabétesz szemészeti szövődményei

Statisztikák alapján a fejlett országokban a cukorbetegség szemészeti komplikációi képezik a vakság vezető okait. A szövődmények közül a cornea betegségei, a gyakrabban előforduló szürkehályog, valamint a szemmozgató idegeket érintő neuropathiák mellett kiemelendő a leggyakoribb és leg súlyosabb fokú látásromlást okozó szövődmény: a diabéteszes retinopathia (DR). Ezen szemészeti szövődmény megjelenése eltérő a betegség különböző formáiban: míg az ún. I. típusú (juvenilis formájú) diabétesz esetében 3-4 évvel a betegség megjelenését követően várható, a II. típusban (felnttkori forma) a betegség felfedezésekor már gyakran látunk retinopathiát. A betegség egyre hatékonyabb belgyógyászati kezelése eredményeképpen mind több beteg éri meg azt a kort, amikor a szemészeti szövődmények megjelennek. A cukorbetegség előfordulásáról pontos adatok nem ismertek, gyakorisága a populációban mintegy 5 százalékra tehető. Magyarországon a szemészeti kezelésre szoruló cukorbeteg számát nem ismert, azonban egy felmérés szerint a 250.000 lakosú Tolna megyében 4 százalék a cukorbeteg aránya, ezek 6-8 százaléka az I. típusú, 92-94 százaléka a II. típusú cukorbetegség csoportba tartozik. A kórházi kezelést igénylő szem betegek között 16,4 százaléknak volt cukorbetegsége. A már kialakult retinopathia kezelése jelentős összeget igényel, azonban becslések szerint ez az összeg mindössze 1/8-a a vakságból eredő egészségügyi kiadásoknak. Megfelelő vércukor kontroll mellett az idejében elvégzett adekvát lézerkezelés a súlyosabb szövődmények kialakulását, így a nagyfokú és gyakran visszafordíthatatlan látásromlást megakadályozza. Míg Magyarországon évről évre mind több műtétet végzünk súlyos diabéteszes retinopathia miatt, addig Hollandiában a megfelelő diabetológiai és szemészeti alapellátásnak köszönhetően rendkívül kevés betegnél van szükség a műtéti beavatkozásra. Hazánkban az alapellátás hi-

ányosságai mind belgyógyászati, mind szemészeti szinten jelentkeznek. A háziorvosi alapellátás szintjén a normoglikémiára való törekvés mellett kívánatos lenne a betegek teljes körű, alapos felvilágosítása a diabéteszes szövődményekről (beleértve a szemészeti komplikációkat is). Nem megfelelő a háziorvos-szemorvos kapcsolat, a betegek gyakran későn kerülnek szemorvoshoz; amikor már súlyos fokú látásromlás következett be, és a szemészeti kezelések már csak palliatív célúak lehetnek. Kívánatos lenne a cukorbetegség diagnosízásánál időpontjában a beteg szemorvoshoz irányítani, aki a retinopathia aktuális stádiumától függően meghatározza az ellenőrzések gyakoriságát, illetve a szükséges kezelési módot.

### Pathomechanizmus

A diabéteszes retinopathia (DR) kialakulásának pontos pathomechanizmusa nem ismert, azonban kialakulásában a növekedési hormon alapvető szerepét feltételezik, valamint fontos szerepe lehet egyes jellemző vérképtéréseknek; úgymint: fokozott süllyedés, csökkent vörösvértest deformitás, fokozott trombocita aggregáció és adhézió melyek intravaszkuláris thrombus képződéshez, endothel károsodáshoz, valamint fokális kapilláris elzáródáshoz vezethetnek. Ezen mikrovaszkuláris keringési zavarok retina ischaemiához vezetnek, mely végül a retinopathia kialakulását okozza. Cukorbetegségben az inzulin szintje és/vagy aktivitása lecsökken, az így kialakult magasabb vércukorértékek miatt megnő különböző alternatív cukorlebontási utak (aldóz redukáz út) szerepe, melynek során a cukorból alkohol képződik (glükózból sorbitol, galactosból dulcitol). A retina kapillárisok körül elhelyezkedő pericyták funkciója a magasabb sorbitol szint következtében károsodást szenved, amely a kapillárisok autoregulációjának zavarát, az erek falának gyengülését okozza, ily módon sacculáris tágulatok kialakulásához vezet. Ezek, a szemtükörrel is látható mikroaneurizmák (MA) a diabéteszes retinopathia legkorábbi jelei. A további kisért károsodás talaján létrejövő mikroaneurizmák rupturája intraretinális vérzésekhez vezet. A ka-

pillárisok megnövekedett permeabilitása vezet a kiserekből a folyadék és fehérje kiáramlásához, mely klinikailag a retina megvastagodásában (ödémájában), illetve exsudátumok (lipid tartalmú intraretinális lerakódások) kialakulásában jelentkezik. Abban az esetben, ha a retina ödéma és az exsudátumok az éleslátás (makula) területén alakulnak ki, a centrális látás romlása következik be. A makula ödéma a látásromlás leggyakoribb oka a háttér retinopathiában szenvedő betegekben, ugyanakkor kialakulása nemcsak a nonproliferatív stádium jellemzője, gyakran a proliferatív formában is láthatjuk. A betegség előre haladtával a kapillárisok fokozatos elzáródása alakul ki retinális hypoxiához vezetve. Az ischaemia következtében az idegrost rétegben mikroinfarktuszok alakulnak ki, melyek megjelenési formái a szürkés-fehér színű, körülírt ún. gypottépés góccok (cotton wool-CW), melyek lokális ödémának illetve az axoplazmatikus áramlás stázisának felelnek meg. A folyamat során kialakuló kifejezett retinális ischaemia kompenzatorikus mechanizmusokat indít be a retina oxigénellátásának kielégítésére. A hypoxiás területeken a már meglévő kiserek átalakulása, endothel proliferációja, illetve shunt-ök képződése az ún. intraretinális kisértkárosodás (intraretinal microvascular abnormalities-IRMA) formájában jelenik meg. Vénás kaliber eltérések, úgymint dilatáció, kanyargósság jelzik a fokozódó hypoxiát, megjelenésük csaknem mindig a kapilláris nonperfúziós terület szélén jellemző. A fokozódó retinális ischaemia a vazoproliferatív faktorok szintézisét fokozza, melyek érújdonképződéshez vezetnek. A szemfenéki proliferációs folyamatok szempontjából a Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) a legjelentősebb szöveti növekedési faktor, a retinopathia proliferatív formáiban, a retina illetve az üvegtesti térben kimutatták emelkedett szintjét. A főként a vénából kiinduló érújdonképződés finom kapilláris hálózatot alkotva a retina síkjából kilépve növekedik az elülső határoló membrán (internal limiting membrane-ILM) és a hátsó üvegtesti határhártya között. Az újdonképzett erek önmagukban ritkán okoznak látáspanaszokat, ugyanakkor jellemzőjük a

Dr. Kovács Illés, Prof. Dr. Salacz György  
Semmelweis Egyetem  
II. Sz. Szemészeti Klinika  
1085 Budapest, Mária u. 29.

4. A Belgyógyászati Szakmai Kollégium Diabetes Munkabizottsága: *Módszertani levél a diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban.* Diabetologiai Hungarica; 2002; 10. 49-67
5. Temelkova-Kukrtschiev T.S, Koechler C, Henkel E, et al: *Post-challenge plasma glucose and glycemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level.* Diabetes Care 2000; 23. 1830-1834
6. Mogensen C.E, Chachati A, Christensen C.K, et al: *Microalbuminuria: An early marker of renal involvement in diabetes.* Uremia Invest 1986; 9. 85-88
7. Wang S.L, Hea J, Stevens L, et al: *Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients.* Diabetes Care 1996; 19. 305-312
8. UK Prospective Diabetes Study Group: *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes: UKPDS 38.* BMJ 1998; 317. 703-713
9. Mogensen C. E.: *Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy.* BMJ 1998; 317. 693-694
10. *The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure.* JAMA 2003; 289. 2560-2572
11. *Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults.* JAMA 2001; 285. 2486
12. Eschbach J.W.: *Haematological problems of the renal failure.* In: Jacobs C. Kjellstrand C.M. Koch K.M. Winchester J.F.: *Replacement of renal function by dialysis,* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996.
13. Pedrini M.T, Levey A.S, Lau J, et al: *The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis.* Ann. Intern. Med. 1996; 124. 627-632
14. Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J.: *Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients.* Clinical Nephrology 1997; 48. 146-150
15. Davison A.M.: *Options in renal replacement therapy.* In: Jacobs C. Kjellstrand C.M. Koch K.M. Winchester J.F.: *Replacement of renal function by dialysis,* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 1996.

nagyfokú fragilitás és permeabilitás: csekély mechanikai behatásra (üvegtesti trakció) vagy akár spontán is könnyen megszakadnak üvegtesti vagy retrohialoideális vérzést okozva. Kezdetben az érújdonképződés kifestő fibrogliá szövet felszaporodással jár, azonban az érhalózat fejlődésével a kötőszöveti tartalom is növekszik. A folyamat későbbi szakaszában az érújdonképződés regrediálhat, melynek következtében egy avaszkuláris, fibrózus szövet marad hátra, mely a retinához és a hátsó üvegtesti határhártyához is erősen rögzült. Az üvegtest zsugorodása ezen fibrogliális kapcsolatokon keresztül trakciót fejthet ki a retinára, mely trakció a makula területén jellemzően retina ödémát, az extramakuláris területeken pedig trakciós, illetve retinaszakadás révén rhegmatogén ideghártya leválást okozhat. A proliferatív stádiumban a retinális hypoxia gyakran vezet a szivárványhártyán érújdonképződés kialakulásához, mely szemnyomás-emelkedés révén másodlagos zöldhályogot okozhat.

### A szemészeti szövődmények diagnózisa

A diabeteses szemészeti szövődményeinek felismeréséhez nélkülözhetetlen a szemész szakorvosi vizsgálat. Szemészeti szűrővizsgálat során a direkt szemtükrözés is elegendő információt nyújthat az esetlegesen fennálló szövődmények felismerésére, azonban az adekvát kezelés indikálásához nélkülözhetetlen a réslámpával történő vizsgálat, valamint az indirekt szemtükrözés. Egyéb kiegészítő vizsgálati lehetőségek a fluoreszcens festékekkel végzett érfestés (Fluorescent Angiographia-FLAG), a retina keresztmetszeti képét adó Optical Coherent Tomography (OCT), valamint az ultrahang vizsgálat.

### A diabeteses retinopathia megjelenési formái

A szemészeti szövődmények klasszifikációjával és az adekvát kezelési protokollok felállításával az 1979 és 1990 között lefolytatott multicentrikus „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)” tanulmány igen nagy előrelépést jelentett a betegség gyógyításában. Mind a mai napig a stádiumbeosztás, a követség, valamint a lézerkezelés az itt lefektetett alapokon nyugszik. Az

ETDRS szerint a retinopathia három fő megjelenési formája a következő:

1. *Diabeteses háttér retinopathia (Non-Proliferative Diabetic Retinopathy-NPDR):*

Klinikai stádiumai: enyhe, közepes, súlyos, kifejezett.

Kialakulását befolyásoló főbb tényezők a következők:

A cukorbetegség fennállásának ideje: I. típusú diabeteses esetben, míg az első 5 évben nem figyelhető meg klinikailag szignifikáns retinopathia, 10-15 év elteltével a betegek 25-50%-ában, 15 év után 75-95%-ában, míg 30 év fennállás után 100%-ban van jelen különböző fokú retinopathia. II. típusú diabeteses esetben a DR incidenciája a betegség előre haladtával folyamatosan növekszik: 11-13 év után 23%-ban, 14-16 év után 41%-ban, 16 év után 60%-ban jelentkezik háttér retinopathia.

Vércukorszint: intenzív vércukor kontroll hatására csökken a retinopathia incidenciája és progressziója inzulin dependens diabeteses mellitus (IDDM) eseteiben. Noha nincsenek hasonló tanulmányok a nem inzulin dependens diabeteses mellitus (NIDDM) kapcsán, megállapítható, hogy a retinopathia megelőzése illetve progressziójának lassítása céljából a glikált hemoglobin (mely a hosszú távú vc. szintekről ad tájékoztatást) 7% alatti szintje kívánatos<sup>2</sup>. A diabeteses szövődményként kialakuló vesebetegségek jellemzői, úgymint a proteinuria illetve az emelkedett BUN/ kreatinin szint jó indikátorai a retinopathia lefolyásának, illetve súlyosságának. Egyes eredmények szerint a nephropathia agresszív kezelése a retinopathia kialakulását csökkenti.

Hypertonia: a magas vérnyomás a diabeteses nephropathia szövődményként, illetve attól függetlenül is megjelenhet. Ugyanakkor a hypertonia a DR lefolyását súlyosbíthatja a már amúgy is károsodott retinális keringésre kifejtett hatásával.

Emelkedett szérumból lipíd szintek: egyes tanulmányok szerint az esetlegesen fennálló hyperlipidaemia kezelése az exsudációk számát csökkenti.

Cukorbetegség és terhesség: diabeteses mellitusban szenvedő terhesekben a háttér retinopathia kialakulásának valószínűsége 10%, míg a már fennálló esetekben 4% a proliferatív formába történő átmenet valószínűsége.<sup>3,4</sup>

2. *Diabeteses makulaödéma:*

A retina állományában folyadék felszaporodása, következményesen a

retina vastagságának fokozódása, a látásélesség csökkenése jellemzi. Kialakulása a háttér retinopathiához társuló látásromlás leggyakoribb oka. Az ödéma mértéke szemtükrözéssel is megbecsülhető, FLAG vizsgálattal jól vizualizálható, az OCT vizsgálattal mért makulavastagság alapján jól kvantifikálható. Két fő formája ismert, az ún. cystoid makulaödéma (Cystoid macular edema-CMO) és a diffúz forma (Diffuse macular edema-DME). Kialakulásában a már korábban leírt károsodáson kívül szerepet tulajdonítanak a vitreomakuláris trakciónak is. Ezen trakciót a makula területén tapadó hátsó üvegtesti határhártya fejti ki, a trakció oldása műtéti beavatkozással az ödéma felszívódásához vezet. A klinikailag szignifikáns makula ödéma (Clinically Significant Macular Edema - CSME) kritériumai pontosan meghatározottak, és a kezelés indikálásában döntő szereppel bírnak.

3. *Proliferatív diabeteses retinopathia (Proliferative Diabetic Retinopathy- PDR):*

A proliferatív folyamatok klasszifikációja során korai, súlyos, valamint magas rizikójú stádiumokat különböztethetünk meg. Leggyakrabban a látóidegfő mellett jelentkezik (Neovascularization of the Disc-NVD) vagy 3 papillányi távolságon belül a nagyerek mentén (Neovascularization Elsewhere-NVE). A proliferatív folyamatok következtében kialakuló praeretinális és/vagy üvegtesti vérzés, trakciós ideghártya leválás a cukorbetegség késői, legsúlyosabb formát jelentő szövődmények.

### A diabeteses retinopathia kezelési lehetőségei:

1. *Lézerkezelés:* Az 1960-as évektől nyílt lehetőség egy új, non-invazív terápiás lehetőség alkalmazására, mely csekély szövődményrátájával és jó hatékonyságával azóta is a diabeteses retinopathia kezelésének alapja. A beavatkozás lényege a fókuszált fényenergia elnyelődése a pigmentált szövetekben, elsősorban a retinális pigmenthártyában, mely koagulációs hatásánál fogva a góc területén steril gyulladást, illetve nekrozist okoz. A lézerkezelés hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott, feltehetően a hypoxiás retina elpusztításával csökken a vasoproliferatív anyagok (VEGF) termelése, így csökkentve a neovascularizációt. Lézerkezelést követően megnő az oxigén diffúziója a chorioidea felől, a meg-



növekedett oxigenizáció így csökkenti a vasoproliferatív anyagok termelését. Lézerkezelés alkalmazható a háttér retinopathia eseteiben a diabéteszes makulaödéma kezelésére, valamint a proliferatív formákban az érújdonképződés regressziójának elősegítésére. Az alkalmazott kezelési stratégia a retinopathia típusától és fennállásának idejétől függ. Diabéteszes makulaödéma lézerkezelése esetén a kezelés során a kezelendő terület a makula, a kezelés történhet fokális illetve „grid pattern” formában. A lézerkezelés azokban az esetekben a leghatékonyabb, amikor látásélesség csökkenés még nem alakult ki. A lézerkezelés nem látásjavító célzatú, a beavatkozással a további látásromlás kialakulásának esélye csökkenthető. A makula lézerkezelésének komplikációi a következők lehetnek: csökkent centrális látásélesség, paracentrális látótérkiesések, choroidea érújdonképződés, epiretinális membrán kialakulása, makulaödéma fokozódása. A makulaödéma lézerkezelésének hatására a közepes fokú látásromlás kialakulása (2 sorral romló látásélesség) 30%-ról 5%-ra csökken 3 év követési idő alatt.<sup>5</sup> A proliferatív formák kezelési módja a pánretinális lézerkezelés (Panretinal Photocoagulation-PRP), melynek során a lézergócokat ejtünk a perifériás retinaterületeken, a centrális makulatáját megkímélve. A beavatkozás elvégezhető réslámpára szerelt lézerekészülék segítségével, indirekt oftalmoszkóppal, valamint üvegtesti műtét (Pars Plana Vitrectomia-PPV) során is. A panretinális lézerkezelés komplikációi lehetnek a látótér beszűkülése, éjszakai vak-ság, fovea sérülése, makulaödéma, szerózus és/vagy choroidea leválás, fájdalom, elülső szegmens komplikációk, úgymint cornea és a lencse égése. Makulaödéma és PDR együttes fennállása esetén először a makulaödémát kezeljük, ezt követően végezzük el a panretinális kezelést 3-4 ülésben. Adekvát PRP kezelést követően a nagyfokú lá-

tásromlás (<5/200) kockázata több mint 50%-kal csökken.<sup>6</sup> A cél az ún. „burnt out” stádium elérése, amikor is a retinopathia további romlása megállt és csak az esetlegesen fennálló egyéb szövődmények (szürkehályog) kezelése szükséges.

2. *Műteti kezelések:* Napjainkban a lézerkezelés alternatívájaként elsősorban a makulaödéma kezelésében a korai vitrektómiák jelentősége növekszik. Klinikailag szignifikáns diabéteszes makulaödéma esetében megfelelő indikációk mellett elvégzett pars plana vitrektómia a membrana limitans interna (ILM) eltávolítással kombinálva jó hatású lehet; a makulaödéma felszívódik, a látásélesség javulhat. A műtét során a hátsó üvegtesti határhártya leválasztását követően a vitreoretinális felszín alkotó ILM megfestése következik indocyanin-zöld festékkel, mely után a membrán jól láthatóvá válik, és csipesszel lefejtethető. A makulaödéma felszívódása (közel 80%-ban) és a látásélesség javulása lassú folyamat, mely a műtét utáni fél éven belül várható. Vitrektómia javallt az üvegtesti bevérvések olyan eseteiben is, amelyek 6 hónap alatt nem szívódnak fel. Ha a műtétet halasztjuk, a hátsó pólus állapotának ultrahang vizsgálattal történő követése szükséges, hogy az esetleges retinaleválást felismerjük. A műtét során az üvegtesti vérzés eltávolítását követően a hátsó pólus láthatóvá válik, így eltávolíthatjuk a proliferációs membránokat, az esetlegesen levált ideghártyát visszafektethetjük az alapjára. A beavatkozás során a lézerkezelés is elvégezhető. Proliferatív folyamatok esetében az érújdonképződés felületének számító üvegtesti határhártya eltávolítását követően a proliferatív membránokat tompán felpreparálva majd rezeválva a vitreoretinális traktókat oldjuk, illetve a vérzésforrásként szereplő újdonképzett ereket eltávolítjuk. Retinaleválás nélküli ese-

tekben az üvegtesti tér tamponálása szükségtelen, azonban retinasérülés, perioperatív vérzés, valamint ideghártya leválás után az üvegtesti tér feltöltése szükséges gázzal vagy szilikonolajjal. Szilikonolajjal történő tamponálást követően azt egy későbbi beavatkozás során el kell távolítani, melynek időpontját az esetlegesen kialakuló szövődmények (emulzifikáció, szemnyomás-emelkedés, cornea borúság) befolyásolják.

*Újabb lehetőségek:* Egy szteroid származék (triamcinolon) az üvegtesti térbe injektálva a makulaödéma csökkentését, a látásélesség javulását okozza. Hatása néhány héten belül kialakul, de csak átmeneti, mintegy 3 hónapos. További vizsgálatokra van még szükség a kezelés pontos indikációjának felállításához.<sup>7</sup>

## Követés

A betegség aktuális stádiumától függ az ellenőrzések gyakorisága (1. ábra). Kívánatos a cukorbetegség diagnózisának időpontjában szemészeti szakrendelésre irányítani a beteget, ahol az esetlegesen már kialakult retinopathia aktuális stádiuma alapján döntenek a követés gyakoriságáról, valamint a kezelésről.

## Irodalomjegyzék:

1. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al. *Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy.* Am J Ophthalmol 1994;118:445-450
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The relationship of glycaemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial.* Diabetes 1995;44:968-983
3. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. *Risk Factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 18- Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39:233-252*
4. Klein BE, Moss SE, Klein R. *Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy.* Diabetes Care 1990;13:34-40
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 1.* Arch Ophthalmol 1985;103:1796-1806
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Early Photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9.* Ophthalmology 1991;98(Suppl):766-785
7. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. *Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema.* Ophthalmology 2002;109:920-927

1. ábra

Retinopathia stádiuma	Ellenőrzések gyakorisága
Sine	12 hó
NPDR (enyhe, közepes)	6 hó
NPDR (súlyos)	3 hó
PDR	3 hó
Burnt out	6-12 hó