

Diabeteses kísér-károsodás vizsgálata optikai koherencia tomográfián alapuló angiográfiával

Czakó Cecília dr. ■ Sándor Gábor László dr. ■ Ecsedy Mónika dr.
Szepessy Zsuzsanna dr. ■ Borbándy Ágnes dr. ■ Resch Miklós dr.
Papp András dr. ■ Récsán Zsuzsa dr. ■ Horváth Hajnalka dr.
Nagy Zoltán Zsolt dr. ■ Kovács Illés dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

Bevezetés: Az optikai koherencia tomográfián alapuló angiográfia új noninvazív eszköz, amely lehetővé teszi a retinalis érhálózat vizsgálatát, és segítséget nyújthat a microangiopathiával járó szemfenéki betegségek nyomon követésében.

Célkitűzés: Diabeteses betegek mindkét szemén optikai koherencia tomográfiás angiográfiával meghatározni a retinalis kísér-károsodás mértékét az általános rizikófaktorok függvényében.

Módszer: Optikai koherencia tomográfiás angiográfia során 36 diabeteses, valamint 45 kontrollszemély mindkét szemén meghatároztuk a retinalis érhálózat sűrűségét. Rögzítettük a magas vérnyomást, a diabetes fennállási idejét, az inzulinkezelést, a HbA_{1c}-szintet, a dyslipidaemia és a diabeteses retinopathia jelenlétét, továbbá a szem tengelyhosszát. A rizikófaktoroknak az érhálózat-sűrűsége és a két szem közötti aszimmetriára kifejtett hatását többváltozós regressziós modellekben vizsgáltuk.

Eredmények: Diabeteses betegekben a retinalis érhálózat sűrűsége szignifikánsan alacsonyabb volt, mint kontrollszemélyekben ($p < 0,05$), és ugyanazon beteg két szemének adatai között mért különbség szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll egészséges személyek két szeme között mért különbség ($p < 0,05$). Mind a retinalis érsűrűség, mind a két szem közötti aszimmetria korrelált a diabetes fennállási idejével ($p < 0,05$), kontroll alatt tartva az általános rizikófaktorok hatását. A kontrollcsoporttal összehasonlítva a két szem közötti aszimmetria mértéke szignifikánsan magasabb volt olyan diabeteses betegek két szeme között is, akiknél a diabeteses retinopathia szemfenéki jelei nem voltak láthatók ($p < 0,001$).

Következtetések: Diabeteses betegekben csökkent az érhálózat sűrűsége egészséges személyekkel összehasonlítva, továbbá fokozott a két szem közötti aszimmetria. A csökkent érhálózat-sűrűség és a két szem közötti fokozott aszimmetria a betegség fennállási idejével arányos, és alkalmas lehet a diabeteses retinopathia igen korai, szemfenékvizsgálattal még nem látható formáinak kiszűrésére, így segítve a terápia mielőbbi megkezdését.

Orv Hetil. 2018; 159(8): 320–326.

Kulcsszavak: optikai koherencia tomográfián alapuló angiográfia, diabeteses retinopathia

Evaluation of diabetic microangiopathy using optical coherence tomography angiography

Introduction: Optical coherence tomography angiography is a non-invasive imaging technique that is able to visualize the different retinal vascular layers using motion contrast to detect blood flow without intravenous dye injection. This method might help to assess microangiopathy in diabetic retinopathy during screening and follow-up.

Aim: To quantify retinal microvasculature alterations in both eyes of diabetic patients in relation to systemic risk factors using optical coherence tomography angiography.

Method: Both eyes of 36 diabetic patients and 45 individuals without diabetes were examined. Duration of diabetes, insulin therapy, blood pressure, HbA_{1c}, dyslipidemia, axial length and the presence of diabetic retinopathy were recorded. Retinal vessel density was measured by optical coherence tomography angiography. The effect of risk factors on vessel density and between-eye asymmetry was assessed using multivariable regression analysis.

Results: Vessel density was significantly lower and between-eye difference was significantly higher in diabetic patients compared to controls ($p < 0.05$). Both vessel density and between-eye asymmetry significantly correlated with diabetes duration ($p < 0.05$) after controlling for the effect of risk factors. The between-eye asymmetry in vessel density was significantly higher in patients without clinically detectable diabetic retinopathy compared to control subjects ($p < 0.001$).

Conclusions: There is a decrease in retinal vessel density and an increase in between-eye asymmetry in patients with diabetes compared to healthy subjects. By using optical coherence tomography angiography, the detection of these microvascular alterations is possible before clinically detectable diabetic retinopathy and might serve as a useful tool in both screening and timing of treatment.

Keywords: optical coherence tomography angiography, diabetic retinopathy

Czakó C, Sándor GL, Ecsedy M, Szepessy Zs, Borbándy Á, Resch M, Papp A, Récsán Zs, Horváth H, Nagy ZZs, Kovács I. [Evaluation of diabetic microangiopathy using optical coherence tomography angiography]. *Orv Hetil.* 2018; 159(8): 320–326.

(Beérkezett: 2017. október 10.; elfogadva: 2017. november 4.)

Rövidítések

DR = diabeteses retinopathia; OCT = optikai koherencia tomográfia; OCTA = optikai koherencia tomográfian alapuló angiográfia

A diabeteses retinopathia (DR) a diabetes mellitus egy gyakori kísér-károsodással járó szövödménye, mely a betegek közel 80%-át érinti a betegség 15 éves fennállását követően [1, 2]. A DR negatív hatással van az életminőségre, elsősorban a látásromlást okozó formáiban (súlyos nem proliferatív DR, proliferatív DR és klinikailag szignifikáns maculaoedema) [3], ami jelentős terhet ró a társadalomra mind a betegség szűrését, mind a kezelését illetően. Egy közelmúltban hazánkban végzett vizsgálat szerint a diabetes előfordulása jelentősen nő [4]. A diabetesben kialakuló kísér-károsodás a kapilláris keringés kieséséhez, ischaemiához vezet, és fokozza az éreredetű növekedési faktor termelődését, ami aztán kóros érújdonképződéshez és fokozott érpermeabilitáshoz vezet [5]. A diabeteses maculopathia – mely a diabeteses retinopathia bármelyik stádiumában kialakulhat – felel a világszerte mért vakság 4,8%-áért [6].

Régóta ismert tény a nem megfelelő glykaemiás kontroll és a DR kifejlődése, illetve progressziója közötti kapcsolat [7]. Hasonlóképpen, a magas vérnyomás és a dyslipidaemia is a diabeteses retinopathia és a diabeteses maculaoedema ismert rizikófaktorai, noha az összefüggés gyengébb, mint a hyperglykaemia esetében [8–10]. Ezen epidemiológiai és klinikai adatok alapján a jelenlegi terápiás irányelvek e rizikófaktorok szoros kontrollját javasolják [11, 12].

A diabeteses betegek közül nagyon fontos azon esetek felismerése, akiknél a látásromlást okozó szövödmények kialakulására fokozott a rizikó. A szemészeti képalkotó vizsgálatok régóta meghatározó szerepet játszanak a diabeteses retinopathia szűrésében és követésében. A fluoreszcens angiográfia még ma is arany standard vizsgálat a retina perfúziójának és az ischaemiás károsodásoknak a kimutatására. Az optikai koherencia tomográfian alapuló angiográfia (OCTA) egy új, noninvasív vizsgálómód-

szer, mely lehetővé teszi, hogy a már ismert, nagy felbontású keresztmetszeti OCT-képek mellett egyidejűleg képet alkossunk a retinalis és a chorioidealis erek hálózatról is. A fluoreszcens angiográfiás vizsgálattal szemben az OCT-angiográfiás vizsgálat gyorsan elvégezhető, nem igényel intravénás kontrasztanyag-beadást, így a retina betegségeinek követésére gyakrabban és mellékhatások nélkül alkalmazható. A vizsgálat a mozgáskontraszt elvén működik, melynek alapja, hogy az egymást rövid időn belül követő leképezések során a nem mozgó retinaszövetből a retina érhalózata elkülöníthető az erekben áramló vörösvértestekről visszaverődött jelek amplitúdójának mérésével. A műszer Angio Analytics szoftvere lehetőséget nyújt a vizsgált terület kvantitatív analízisére, számszerű adatokat szolgáltatva a véráramlásban jelen lévő (flow area) és az áramlásból kiesett területek (non-flow area) nagyságáról, valamint a kapillárisok sűrűségének (vascularis denzitás) mértékéről. A vascularis denzitás a vizsgált terület erekkel ellátott százalékos arányát jellemzi [13]. Az OCTA megjelenése óta számos tanulmány foglalkozott a retinalis kísér-károsodás vizsgálatával diabeteses betegekben. Ezekben a tanulmányokban jellemzően mikroaneurizmák kialakulását, az érhalózat átépülését, a foveolaris avascularis terület megnagyobbodását és a kapillárisok kitágulását és kanyargóssá válását írták le [14–18]. Ugyanakkor nincs klinikai adat arra vonatkozóan, hogy a diabeteses kísér-károsodás milyen mértékben érinti egyazon beteg két szemét, illetve hogy az eltérő érintettség hátterében milyen általános és szemészeti rizikófaktorok állhatnak. Jelen tanulmányunk célja, hogy diabeteses betegek mindkét szemén OCT-angiográfiával meghatározva a retinalis kísér-károsodás mértékét, megvizsgáljuk a két szem közötti különbséget a jól ismert általános és szemészeti rizikófaktorok hatásának figyelembevételével.

Módszer

A prospektív keresztmetszeti vizsgálatba diabeteses (1-es és 2-es típusú) betegeket, valamint kontroll-, nem diabeteses személyeket válogattunk be a Semmelweis Egyetem

Szemészeti Klinikájának retinaambulanciáján vizsgált személyek közül. A tanulmány a Helsinki Deklaráció elveinek figyelembevételével, valamint az Intézményi Kutatásügyi Bizottság engedélyével zajlott. Összesen 36 diabeteses beteg 72 szemét (diabeteses csoport) és 45 kontroll egészséges személy 90 szemét (kontrollcsoport) elemeztük. A diabeteses csoportban a diabeteses retinopathia jelenléte alapján a szemeket két csoportba soroltuk az „International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale of the American Academy of Ophthalmology” beosztást követve [17]. A tanulmányból való kizárási kritériumként szerepelt a korábbi szemműtét, egyéb szembetegségek, mint időskori maculadegeneráció, glaucoma, vitreomacularis betegségek, korábbi anti-VEGF- vagy lézerkezelés, klinikailag szignifikáns lencsehomályok jelenléte, valamint >6 dioptria fénytörési hiba. Minden résztvevő részletes szemészeti vizsgálaton esett át, beleértve a Snellen-látóélesség meghatározását, réslámpás és szemfenékvizsgálatot. A vizsgálatban rögzítettük a magas vérnyomást, a diabetes fennállási idejét, az inzulinkezelést, a HbA_{1c}-szintet, valamint a dyslipidaemia jelenlétét. A szem tengelyhosszát optikai biométerrel (Lenstar LS 900, Haag-Streit USA, Mason, OH, USA) mértük. Az optikai koherencia tomográfias angiográfiai vizsgálatokat AngioVue OCTA készülékkel (RTVue-XR Avanti, Optovue, Fremont, CA, USA) végeztük. A foveolaris avascularis zóna területét, valamint a felszíni retinalis érhálózat sűrűségét a centrális 3 mm-es területen határoztuk meg az AngioAnalytics szoftver segítségével (1. ábra). A retina vastagsági térképét az OCT-felvételekből a centrális 1 mm-es területen mértük. Az OCT-vizsgálatokat gyakorlott személy végezte; minden szemről egymás után három leképezés készült, a statisztikai analíziseket a három mérés átlagából végeztük. A tanulmányba csak azokat a szemeket vontuk be, amelyeknél a képminőség megfelelően jó volt, és a jelerősségi index (signal strength index, SSI) magasabb volt, mint 50.

Statisztikai analízis

A statisztikai tesztek SPSS programmal végeztük (SPSS 23.0, IBM, Armonk, NY, USA). A csoportok közötti összehasonlításra ismétléses ANOVA-tesztet használtunk, miután az ismétléses teszt alkalmazásával lehetővé válik, hogy figyelembe vegyük az egyazon személy két szemének adatai közötti korrelációt. A két szem között mért aszimmetria mértékét a két csoportban kétmintás t-teszttel hasonlítottuk össze. Az általános és a szemészeti változóknak az érhálózat-sűrűségben mért aszimmetriára gyakorolt hatását egy- és többváltozós regressziós analízissel vizsgáltuk. Az *a priori* módon meghatározott rizikófaktorok között az életkor, a cukorbetegség fennállási ideje, a HbA_{1c}-szint, a magas vérnyomás, az inzulinkezelés, dyslipidaemia és a szem tengelyhossza szerepelt.

1. táblázat | A vizsgált csoportok demográfiai és klinikai jellemzői. Az adatokat átlag ± szórás formában fejeztük ki

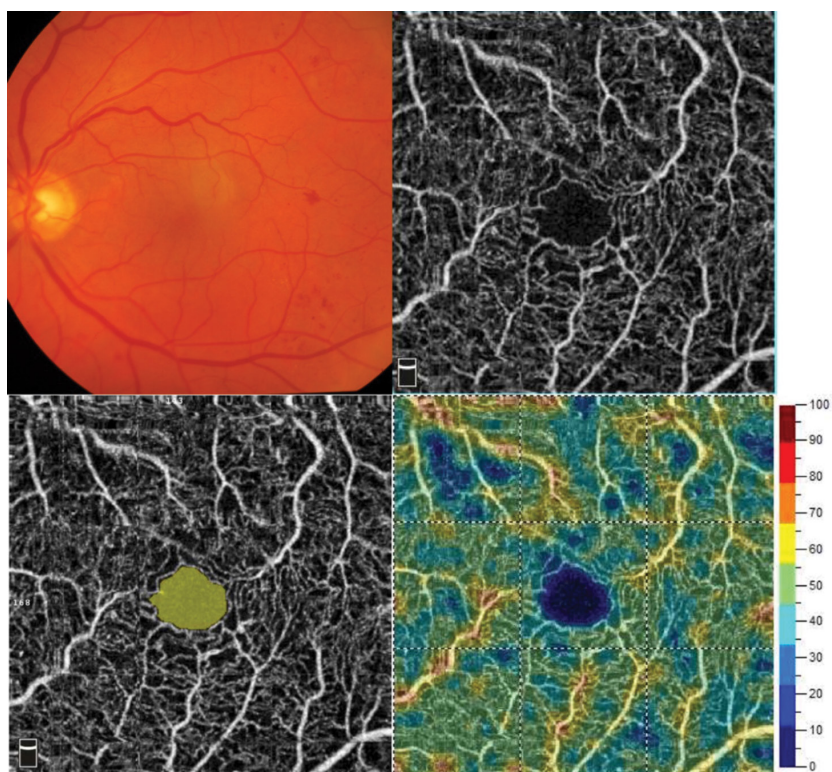
	Diabeteses csoport (n = 36)	Kontrollcsoport (n = 45)	p
Életkor (év)	57,72 ± 13,08	58,19 ± 12,89	0,87
Nem (férfi/nő)	19/17	32/13	0,73
Diabetes fennállási ideje (év)	18,22 ± 10,21	–	–
HbA _{1c} -szint (%)	7,67 ± 1,17	–	–
Inzulinkezelés (igen/nem)	27/9	–	–
Dyslipidaemia (igen/nem)	23/13	6/39	<0,001
Magas vérnyomás (igen/nem)	31/5	16/29	<0,001
Szem tengelyhossza (mm)	22,84 ± 0,84	23,04 ± 1,04	0,57
Foveolaris avascularis zóna területe (mm ²)	0,32 ± 0,08	0,28 ± 0,08	0,03
Retinalis érhálózat sűrűsége – centrális 1 mm (%)	28,75 ± 5,32	30,87 ± 5,03	0,006
Retinalis érhálózat sűrűsége – centrális 3 mm (%)	47,74 ± 3,37	50,91 ± 3,25	<0,001
Retinavastagság (µm)	298,86 ± 99,93	251,44 ± 18,81	0,002
Látóélesség (Snellen)	0,87 ± 0,19	0,97 ± 0,07	0,006

Eredmények

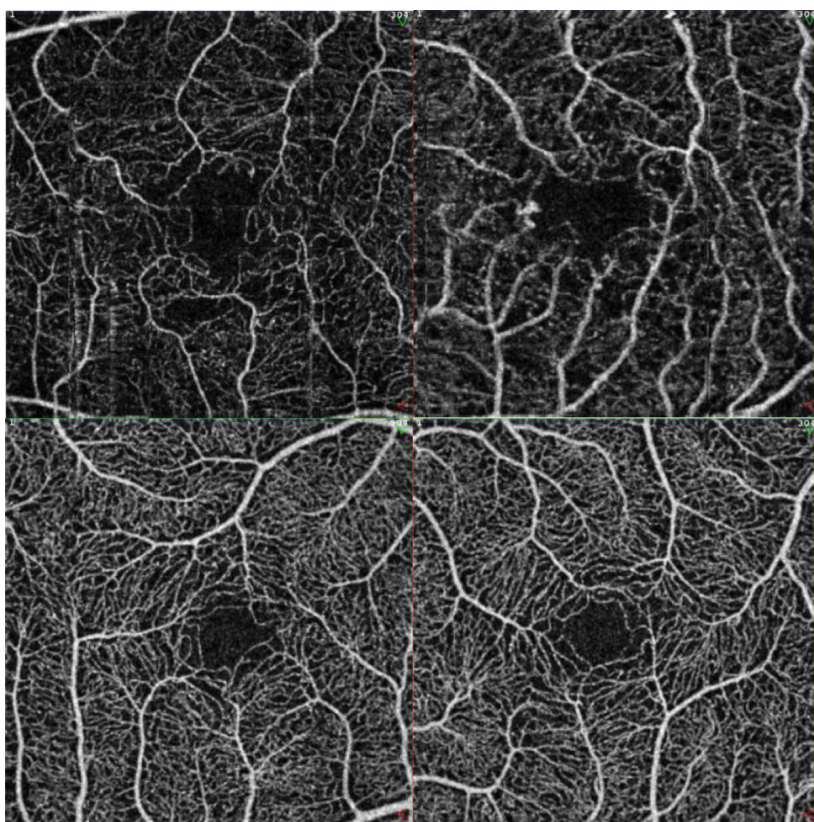
A diabeteses és a kontrollcsoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az életkor, a nem és a tengelyhossz tekintetében ($p > 0,05$, 1. táblázat). A hipertónia és a dyslipidaemia előfordulása szignifikánsan magasabb volt a diabeteses csoportban, mint a kontrollcsoportban ($p < 0,05$, 1. táblázat). A diabeteses betegekben a retina vastagsága és a foveolaris avascularis zóna mérete szignifikánsan nagyobb, a retinalis érhálózat sűrűsége pedig szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll egészséges szemekben ($p < 0,05$, 1. táblázat, 2. ábra). A diabeteses csoportban mért látóélesség szintén szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontroll egészséges csoportban ($p < 0,001$, 1. táblázat).

A retinalis érsűrűség a kontrollcsoportban az életkorral, a diabeteses csoportban pedig a diabetes fennállási idejével korrelált ($p < 0,05$). A két szem mért adatok hasonlóságát vizsgálva egyazon személy két szemének adatai között szoros korreláció mutatkozott mind a diabeteses, mind a kontrollcsoportban (2. táblázat), ugyanakkor a két szem adatai közötti korreláció minden paraméter tekintetében gyengébb volt a diabeteses, mint a kontrollcsoportban (2. táblázat).

Amennyiben az egyazon személy két szemén mért foveolaris avascularis zóna területét hasonlítottuk össze, a



1. ábra | Diabetesez beteg színes szemfenéki felvétele (bal felső kép), valamint OCT-angiográfias képei az érhálózat áttekintő ábrázolásával (jobb felső kép), a foveoláris avascularis zóna kijelölésével (bal alsó kép) és a retinális érhálózat sűrűségének színekódolt képével (jobb alsó kép) AngioAnalytics szoftver használatával



2. ábra | Diabetesez beteg (felső képek) és egy kontroll egészséges személy (alsó képek) OCT-angiográfias felvétele két szemről. Jól látható diabetesez esetben a kiszélesedett foveoláris avascularis zóna, a csökkent érhálózat-denzitás és a két oldal közötti fokozott aszimmetria a kontrollszemély felvételeivel összehasonlítva

2. táblázat | A két szemén mért adatok közötti korreláció a két csoportban (r = Pearson-féle korrelációs együttható)

	Diabetese csoport (n = 36)		Kontrollcsoport (n = 45)	
	r	p	r	p
Foveolaris avascularis zóna területe (mm ²)	0,77	<0,001	0,88	<0,001
Felsőretinalis érhálózat sűrűsége – centrális 1 mm (%)	0,68	<0,001	0,81	<0,001
Felsőretinalis érhálózat sűrűsége – centrális 3 mm (%)	0,53	<0,001	0,59	<0,001
Foveolaris avascularis zóna területe (mm ²)	0,64	<0,001	0,73	<0,001

3. táblázat | Az egyazon személy két szemén mért adatok közötti különbség a két vizsgált csoportban. Az adatokat átlag ± szórás formában fejezzük ki

	Diabetese csoport (n = 36)	Kontrollcsoport (n = 45)	p
Foveolaris avascularis zóna területe (mm ²)	0,04 ± 0,03	0,04 ± 0,03	0,70
Felsőretinalis érhálózat sűrűsége – centrális 1 mm (%)	3,21 ± 2,04	2,11 ± 1,37	0,01
Felsőretinalis érhálózat sűrűsége – centrális 3 mm (%)	3,02 ± 2,16	2,16 ± 1,29	0,004
Retinavastagság (µm)	6,75 ± 6,36	24,50 ± 30,42	<0,001

két csoport között nem találtunk szignifikáns különbséget az aszimmetriában (3. táblázat). Ugyanakkor a diabetese csoportban az egyazon beteg két szemén mért érhálózat-sűrűségi és retinavastagsági adatok közötti különbség szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll egészséges személyek két szeme között mért különbség (3. táblázat).

A két szem közötti aszimmetria mértéke a kontrollcsoportban nem mutatott összefüggést sem az életkorral, sem a magas vérnyomás vagy a dyslipidaemia jelenlétével, sem a szem tengelyhosszával. Ezzel szemben a diabetese csoportban az érhálózat-sűrűségben a két szem között mért különbség szignifikánsan korrelált a cukorbetegség fennállási idejével mind egyváltozós regressziós modellben (beta: 0,37, 95% CI: 0,16–0,42, p: 0,02), mind többváltozós modellben (beta: 0,40, 95% CI: 0,05–0,85 p: 0,04), kontroll alatt tartva az életkor, a HbA_{1c}, az inzulinkezelés, a hipertónia, a dyslipidaemia és a tengelyhossz hatását.

Végül, a kontrollcsoporttal összehasonlítva a két szem közötti aszimmetria mértéke szignifikánsan magasabb volt olyan diabetese betegek két szeme között is, akiknél a diabetese retinopathia szemfenéki és OCT-jelei nem voltak láthatók (4,19 ± 2,40% vs. 2,16 ± 1,29%, p<0,001).

Következtetés

Jelen tanulmányunkban kimutattuk, hogy diabetese betegekben a két szem retinalis érhálózatának sűrűsége jobban eltér, mint a kontroll egészséges személyek két szemén mért értékek. Eredményeink szerint a két szem közötti aszimmetria mértéke egészséges személyekben sem az életkorral, sem a magas vérnyomás vagy a dyslipidaemia jelenlétével, sem a szem tengelyhosszával nem függött össze. Ezzel szemben diabetese betegekben a két szem közötti aszimmetria a diabetes fennállási idejével arányosan fokozódik, és azt sem a vizsgált általános rizikófaktorok, sem a szem tengelyhossza nem befolyásolja. Tudomásunk szerint jelen vizsgálatunk az első tanulmány, mely a diabetese retinopathia okozta károsodás mértékének különbözőségét vizsgálta egyazon beteg két szemének analizésével.

Korábbi tanulmányok eredményeit megerősítve azt találtuk, hogy a felszíni retinalis érhálózat sűrűsége szignifikánsan kisebb diabetese betegekben, mint a kontroll egészséges személyekben. Eredményünk, miszerint a retinalis érsűrűség egészséges személyekben az életkorral csökken, szintén egyezik korábbi tanulmányok eredményeivel [19, 20]. Megerősítettük továbbá, hogy a retinalis érhálózat sűrűsége a diabetese retinopathia nélküli szemekben szignifikánsan csökkent a kontrollszemekben mért értékhez képest [21, 22]. Ugyanakkor elsőként írtuk le, hogy diabetese betegekben a két szem közötti aszimmetria is szignifikánsan fokozott a kontroll egészséges személyek adataival összehasonlítva, továbbá hogy az aszimmetria mértéke független az általános rizikófaktoroktól, azt csak a diabetes fennállási ideje határozza meg. Véleményünk szerint eredményeink hasznosíthatók lehetnek a diabetese betegek szűrővizsgálatában, amennyiben ugyanis klinikailag detektálható diabetese retinopathia nélküli cukorbetegéknél csökkent retinalis érsűrűség mellett fokozott két szem közötti aszimmetriát mérünk, akkor ezen betegek szorosabb követése javasolt a szemészeti szövődmények mielőbbi felismerése és kezelése céljából.

Ebben a vizsgálatban tervezetten minden részt vevő személy mindkét szemének adatait vizsgáltuk. Noha a szemészeti klinikai kutatásokban gyakori egy beteg egy szemének vizsgálata, egy személy mindkét szeméből származó adatok egyidejű vizsgálatával pontosabban jellemezhető egy olyan, progresszív és aszimmetrikus lefolyású betegség, mint a diabetese retinopathia. További előnye a két szem szimultán vizsgálatának, hogy így egyszerre értékelhető a két szemet egyformán érintő szisztémás rizikófaktoroknak és az adott szemre jellemző paramétereknek, mint például a tengelyhossznak a hatása.

Tanulmányunkban a diabetese csoportban szignifikánsan magasabb arányban fordult elő magas vérnyomás és dyslipidaemia, mint a kontrollcsoportban. Ugyanakkor ezen általános rizikófaktoroknak a hatását a többváltozós regressziós modellekben kontroll alatt tartottuk a

szem tengelyhossza mellett, mely szintén befolyásolja az OCT-angiográfiás paraméterek értékét [23, 24].

A diabeteses retinopathia kialakulásában központi szerepe van az emelkedett vércukorértéknek, mely oxidatív stresszen keresztül proteinkináz C-aktivációhoz és glikációs végtermékek képződéséhez vezet [25–28] – ennek következménye a vascularis károsodások kialakulása [29, 30]. Diabeteses retinopathiában a retina fokozatosan csökkenő perfúziója a kapillárisok elzáródásával és körülírt ischaemiás területek megjelenésével jár, ami a fokozottan oxigén- és tápanyagigényes retinaszövet szerkezeti és működési károsodását okozza [31]. Noha a vércukor- és a vérnyomáskontroll a legfőbb befolyásolható rizikófaktorok a DR megelőzéséhez, nem tisztázott, hogy a kísér-károsodás csökkentése milyen hatással van a diabeteses retinopathia progressziójának gátlására. Várható ugyanakkor, hogy a diabeteses retinopathia kialakulásának és progressziójának jobb megértése révén a jövőben újabb terápiák jelennek meg, melyek végső soron a DR okozta látásvesztés csökkenéséhez vezethetnek [32]. Ennek megfelelően a DR minél korábbi – akár a klinikai tünetek megjelenése előtti – diagnózisa előnyös lehet a későbbi szövődmények megelőzése szempontjából, így csökkentve a kezelés költségeit [33].

A diabetezzel összefüggő szemfenéki elváltozásokat ez idáig a látható érkárosodások meglétéhez kapcsolták. Az utóbbi években kifejlesztett OCT-angiográfiás technológia lehetővé teszi a retina mikrocirkulációjának kvalitatív és kvantitatív vizsgálatát [34, 35]. A módszernek – jó reprodukálhatóságának köszönhetően – a szemészet számos területén lehet jelentősége, mint például a diabeteses retinopathia, az időskori maculadegeneráció, a macularis teleangiectasia, a vénás keringészavarok és a glaucoma [36]. Ebben a vizsgálatban az OCT-angiográfiás felvételeket AngioVue készülékkel készítettük, amelyben a beépített AngioAnalytics szoftver lehetővé teszi a maculában a keringésben megtartott és a keringésből kiesett területek meghatározását és az érhalózat sűrűségének számszerűsítését. Az érhalózat-sűrűség számításának alapja az egységnyi területen mért kapilláriseringésből kiesett terület aránya a teljes vizsgált területhez képest [19]. Ugyanakkor az OCT-angiográfia nem alkalmas az erekből történő folyadékzivárgás vizualizálására, és jelenleg nem képes a perifériás retinaterületek leképezésére sem [37]. Jelen tanulmányunkban a macula területén a felszíni kapillárisér-hálózat sűrűségét elemeztük, miután a mély kapillárisér-hálózat sűrűségének vizsgálata jelenleg még nem kellően megbízható a projekciós műtermékek miatt [38, 39].

Tanulmányunk gyengesége, hogy a betegeket egy szemészeti központban vizsgáltuk, ami megnehezítheti eredményeink általánosítását. Ugyanakkor a betegek száma és a szisztémás és a szemészeti rizikófaktorok egyidejű analízise alapján eredményeink kellően robusztusnak tekinthetők, és további vizsgálatok folytatására sarkallhatnak más kutatócsoportokat is. Továbbá, miután vizsgálatunk nem prospektív követéses vizsgálat volt, ered-

ményeink alapján nem lehet egyértelműen meghatározni az ok-okozati összefüggéseket a vizsgált rizikófaktorok és az OCT-angiográfiás paraméterek között. További gyengesége vizsgálatunknak, hogy nem állt rendelkezésünkre adat a betegek táplálkozási szokásairól, valamint társuló cardialis és nem cardialis betegségeikről, amelyek szintén szerepet játszhatnak a retinalis kísér-károsodásban. Noha ezek az információk segíthettek volna a rizikófaktorok és a retinalis kísér-károsodás közötti kapcsolat jobb megértésében, tanulmányunk elsődleges célja a diabeteses kísér-károsodás mértékének vizsgálata volt, hogy a szűrést és a progresszió követését hatékonyabbá tehesük.

Véleményünk szerint az a tény, hogy a két szem közötti aszimmetria fokozódása összefügg a diabetes fennállási idejével, alátámasztja azt a feltevést, hogy a DR progressziójának megítélése pontosítható, amennyiben a szisztémás rizikófaktorok vizsgálata mellett a retinalis érsűrűséget és annak két szem közötti különbségét is meghatározzuk. Ugyanakkor további követéses tanulmányok szükségesek ahhoz, hogy tisztázzuk a betegség fennállási ideje és a retinalis kísér-károsodás közötti összefüggést. A későbbiekben tervezett tanulmányaink megpróbálnak majd arra a kérdésre is választ adni, hogy a retinalis érsűrűség vizsgálatának van-e prediktív értéke az anti-VEGF- vagy a lézerkezelést követő terápiás válasz előrejelzésében.

Összefoglalásként kimutattuk, hogy diabeteses betegekben az érhalózat sűrűsége csökkent a kontroll egészséges személyekkel összehasonlítva, továbbá fokozott a két szem közötti aszimmetria. Fontos megjegyezni, hogy a két szem közötti aszimmetria fokozódása csupán a diabetes fennállási idejétől függ, azt a diabeteses retinopathia egyéb, általános és szemészeti rizikófaktorai nem befolyásolják. Ezek az eredmények arra utalhatnak, hogy a már kezdetben is előrehaladottabb stádiumban lévő szemeken a diabeteses retinopathia progressziója idővel felgyorsulhat, ami miatt javasolt ezeknek a szemeknek a szoros ellenőrzése és minél korábbi kezelése. Továbbá, a csökkent érhalózat-sűrűség és a két szem közötti fokozott aszimmetria alkalmas lehet a diabeteses retinopathia igen korai, szemfenékvizsgálattal még nem detektálható formáinak a kiszűrésére, így segítve a terápia mielőbbi megkezdését.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: C. C., S. G. L., N. Z. Zs., K. I.: A vizsgálat tervezése. C. C., S. G. L., E. M., Sz. Zs., B. Á., R. M., P. A., R. Zs., H. H.: A vizsgálatok elvégzése. C. C., K. I.: Statisztikai elemzés, a közlemény megírása. N. Z. Zs.: Kritikai revízió. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Wong TY, Cheung CM, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16012; doi: 10.1038/nrdp.2016.12.
- [2] Tóth G, Szabó D, Sándor GL, et al. Diabetes and diabetic retinopathy in people aged 50 years and older in Hungary. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101: 965–969.
- [3] Fenwick E, Pesudovs K, Rees G, et al. The impact of diabetic retinopathy: understanding the patient's perspective. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95: 774–782.
- [4] Domján BA, Ferencz V, Tanczer T, et al. Large increase in the prevalence of self-reported diabetes based on a nationally representative survey in Hungary. *Prim Care Diabetes* 2017; 11: 107–111.
- [5] Cunha-Vaz J, Ribeiro L, Lobo C. Phenotypes and biomarkers of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2014; 41: 90–111.
- [6] Wong T, Klein K. The epidemiology of eye diseases in diabetes. In: Ekoé JM, Rewers M, Williams R, et al. (eds.) *The epidemiology of diabetes mellitus* (2nd edn). John Wiley and Sons, Oxford, 2008; pp. 475–497.
- [7] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376: 124–136.
- [8] Stratton I, Kohner E, Aldington S, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44: 156–163.
- [9] The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000; 342: 381–389.
- [10] Holman R, Paul S, Bethel M, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1565–1576.
- [11] International Council of Ophthalmology. *ICO Guidelines for Diabetic Eye Care*. Updated 2017. Available from: www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf
- [12] American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. American Academy of Ophthalmology, San Francisco, CA, 2016.
- [13] Resch M, Németh C, Barcsay G, et al. Angiography of the ocular fundus without dye: Optical coherence tomography based angiography in exudative age-related macular degeneration. [Szemfenéki érfestés festék nélkül: Az optikai koherencia tomográfia alapú angiográfia exsudatív típusú időskori maculadegenerációban.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 1683–1690. [Hungarian]
- [14] de Carlo TE, Romano A, Waheed NK, et al. A review of optical coherence tomography angiography (OCTA). *Int J Retina Vitreous* 2015; 1: 5; eCollection 2015.
- [15] Hwang TS, Jia Y, Gao SS, et al. Optical coherence tomography angiography features of diabetic retinopathy. *Retina* 2015; 35: 2371–2376.
- [16] Miwa Y, Murakami T, Suzuma K, et al. Relationship between functional and structural changes in diabetic vessels in optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2016; 6: 29064.
- [17] Di G, Weihong Y, Xiao Z, et al. A morphological study of the foveal avascular zone in patients with diabetes mellitus using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254: 873–879.
- [18] Couturier A, Mane V, Bonnin S, et al. Capillary plexus anomalies in diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015; 35: 2384–2391.
- [19] Coscas F, Sellam A, Glacet-Bernard A, et al. Normative data for vascular density in superficial and deep capillary plexuses of healthy adults assessed by optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57: 211–223.
- [20] Yu J, Jiang C, Wang X, Zhu L, et al. Macular perfusion in healthy Chinese: an optical coherence tomography angiogram study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56: 3212–3217.
- [21] Dimitrova G, Chihara E, Takahashi H, et al. Quantitative retinal optical coherence tomography angiography in patients with diabetes without diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58: 190–196.
- [22] de Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, et al. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2015; 35: 2364–2370.
- [23] Sampson DM, Gong P, An D, et al. Axial length variation impacts on superficial retinal vessel density and foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58: 3065–3072.
- [24] Bazzazi N, Akbarzadeh S, Yavarikia M, et al. High myopia and diabetic retinopathy: A Contralateral eye study in diabetic patients with high myopic anisometropia. *Retina* 2017; 37: 1270–1276.
- [25] Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, et al. The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 2916–2924.
- [26] Hudson BI, Schmidt AM. RAGE: a novel target for drug intervention in diabetic vascular disease. *Pharm Res*. 2004; 21: 1079–1086.
- [27] Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol*. 2003; 75: 95–108.
- [28] Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006; 55: 2401–2411.
- [29] Antonetti DA, Lieth E, Barber AJ, et al. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 1999; 14: 240–248.
- [30] Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10836–10841.
- [31] Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2016; 51: 156–186.
- [32] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977–986.
- [33] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991; 98: 766–785.
- [34] Shahlaee A, Samara WA, Hsu J, et al. In vivo assessment of macular vascular density in healthy human eyes using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*. 2016; 165: 39–46.
- [35] Li J, Yang YQ, Yang DY, et al. Reproducibility of perfusion parameters of optic disc and macula in rhesus monkeys by optical coherence tomography angiography. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129: 1087–1090.
- [36] Jia Y, Wei E, Wang X, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology* 2014; 121: 1322–1332.
- [37] Kiss S, Berenberg TL. Ultra widefield fundus imaging for diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2014; 14: 514.
- [38] Zhang M, Hwang TS, Campbell P, et al. Projection-resolved optical coherence tomographic angiography. *Biomed Opt Express* 2016; 7: 816–828.
- [39] Hwang TS, Zhang M, Bhavsar K, et al. Visualization of 3 distinct retinal plexuses by projection-resolved optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134: 1411–1419.

(Kovács Illés dr.,
Budapest, Üllői út 26., 1085
e-mail: kovacsilles@yahoo.com)