

A cukorbetegség microvascularis és neurodegeneratív szövődményeinek vizsgálata szemészeti módszerekkel

Szalai Eszter dr.[®] ■ Kölkedi Zsófia dr. ■ Csutak Adrienne dr.

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Pécs

Bevezetés: A cukorbetegség komoly microvascularis és neurodegeneratív szövődményekkel járhat, amelyek korai felismerése kulcsfontosságú a megelőzés és a kezelés szempontjából. Az optikaikoherencia-tomográfiás angiográfia (OCTA) és az *in vivo* konfokális mikroszkópia (IVCM) nem invazív képalkotó eljárások, amelyek lehetővé teszik a retina microvascularis és a cornealis idegrostok morfológiai elváltozásainak korai detektálását.

Módszer: Keresztmetszeti vizsgálatunkba 30 cukorbeteg és 30 korazonos egészséges kontrollszemélyt vontunk be. Az OCTA segítségével a retina felszínes és mély kapillárisplexusának érdenzitását, valamint a fovealis avascularis zóna méretét elemeztük. Az IVCM-vizsgálattal a cornealis subbasalis idegrostok morfológiai paramétereit kvantifikáltuk.

Eredmények: A cukorbetegség esetén szignifikánsan csökkent a retina felszínes kapillárisplexusának érdenzitása, különösen a nasalis, a felső és a temporális kvadránsban ($p < 0,05$), amely inverz korrelációt mutatott a betegség fennállási idejével. Az IVCM-vizsgálat a cornealis idegrostok sűrűségének és hosszának jelentős csökkenését mutatta ($p < 0,05$), függetlenül a betegség időtartamától és a HbA_{1c}-értéktől.

Következtetés: Az eredmények arra utalnak, hogy a cornealis idegrostok morfológiai károsodása előbb jelentkezik, mint a retina microvascularis eltérései diabetes esetén. Az IVCM és az OCTA potenciális biomarkerekként szolgálhatnak mind az 1-es, mind a 2-es típusú cukorbetegség szövődményeinek korai felismerésében, lehetőséget teremtve a szűrésre és a betegség progressziójának nyomon követésére.

Orv Hetil. 2025; 166(24): 953–960.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, retinopathia, neurodegeneráció, microvascularis károsodás

Screening of microvascular and neurodegenerative complications of diabetes mellitus using ophthalmic examination methods

Introduction: Diabetes mellitus is associated with severe microvascular and neurodegenerative complications, making early detection crucial for prevention and treatment. Optical coherence tomography angiography (OCTA) and *in vivo* confocal microscopy (IVCM) are non-invasive imaging techniques that enable the early detection of retinal microvascular changes and corneal nerve fiber morphological alterations.

Method: In this cross-sectional study, we enrolled 30 diabetic patients and 30 age-matched healthy controls. OCTA was used to analyze vascular density in the superficial and deep capillary plexuses and to measure the foveal avascular zone. IVCM was utilized to quantify the morphological parameters of corneal subbasal nerve fibers.

Results: Diabetic patients showed a significant reduction in vascular density in the superficial capillary plexus, particularly in the nasal, superior, and temporal quadrants ($p < 0.05$). These changes showed an inverse correlation with the disease duration. IVCM revealed a marked decrease in corneal nerve fiber density and length ($p < 0.05$), which appeared to be independent of disease duration and HbA_{1c} levels.

Conclusion: Our findings suggest that morphological damage to corneal nerve fibers occurs earlier than retinal microvascular alterations in diabetes. Both IVCM and OCTA may serve as potential biomarkers for the early detection of complications in patients with type 1 and type 2 diabetes, offering opportunities for screening and monitoring disease progression.

Keywords: diabetes mellitus, retinopathy, neurodegeneration, microvascular damage

Szalai E, Kölkedi Zs, Csutak A. [Screening of microvascular and neurodegenerative complications of diabetes mellitus using ophthalmic examination methods]. Orv Hetil. 2025; 166(24): 953–960.

(Beérkezett: 2025. április 2.; elfogadva: 2025. április 21.)

Rövidítések

DM = diabetes mellitus; DR = diabeteses retinopathia; FAZ = foveolaris avascularis zóna; FD = fraktáldimenzió; HbA_{1c} = hemoglobín-A_{1c} (glikált hemoglobín); IVCN = *in vivo* konfokális mikroszkópia; NFA = (nerve fiber area) az idegrostok területe; NFD = (nerve fiber density) az idegrostok sűrűsége; NFL = (nerve fiber length) az idegrostok hossza; NFW = (nerve fiber width) az idegrostok szélessége; NTBD = (nerve fibre total branch density) az idegrost teljes elágazódások sűrűsége; OCT = (optical coherence tomography) optikaikohereciatomográfia; OCTA = OCT-angiográfia; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; SCP = (superficial capillary plexus) felszínes kapillárisplexus; VD = (vascular density) érsűrűség

A szemorvosok egy szemfenékvizsgálat során hagyományosan képesek direkt módon megfigyelni és elemezni a fundus kisereit, valamint a látóideget. Napjainkban a képalkotó technológiák fejlődésével már számszerűsíteni tudjuk a retinalis érdenzitást és jellemezni a látóidegfő morfológiáját, valamint kvantifikálni és kvalifikálni a cornealis perifériás idegeket. Egy átfogó szemészeti vizsgálat során tehát a fundus kisereinek megfigyelésén túl képesek vagyunk a látóidegen keresztül a központi idegrendszerrel és a cornealis idegeken keresztül a perifériás idegrendszer állapotáról minőségi és mennyiségi információkat nyerni.

A cukorbetegség (diabetes mellitus, DM) globális prevalenciája 2021-ben elérte az 529 millió főt, ez a világ népességének 6,1%-át jelentette [1]. A diabeteses retinopathia (DR) a cukorbetegség súlyos szövődménye, amelyet a hosszú távú hyperglykaemia okoz, és a retina mikrokeringésének, valamint az idegsejteknek a károsodásához vezet [2]. A DR komoly népegészségügyi problémát jelent, a munkaképes korú (20–74 év közötti) felnőttek körében az irreverzibilis vakság vezető oka. 2045-re a DR-ben szenvedő betegek száma világszerte várhatóan 160,50 millióra nő, ebből 44,82 millió ember szenved majd súlyos, látást fenyegető DR-ben [3]. A DR hagyományos szűrési módszerei közé tartozik a pupillatágításban történő szemfenékvizsgálat és az optikaikohereciatomográfia (OCT). A jelenlegi kutatások elősegítették a DR hátterében álló mechanizmusok mélyebb megértését, valamint biomarkerek feltérképezését, amelyek hozzájárulhatnak a betegség korai felismeréséhez és célzott terápiájához [4, 5]. Az OCT-angiográfia (OCTA) lehetővé teszi a retina microvasculaturájának közvetlen, nem invazív vizualizálását és véráramlásának számszerű elemzését. Korábbi publikációk alapján OCTA segítségével korai retinalis mikrokeringési elváltozások észlelhetők már az oftalmoszkópos eltérések megjelenése előtt [6–8].

A retinopathia mellett a szenzomotoros polyneuropathia szintén a cukorbetegség súlyos szövődményei közé tartozik, amely jelentős hatással van a betegek morbiditására és életminőségére [9]. A szaruhártya-neuro-

pathia a cornealis subbasalis idegrostok polyneuropathiája. A szaruhártya idegei a nervus trigeminus szenzoros rostjai mellett a ganglion cervicalis superior szimpatikus axonjait is tartalmazzák, és elsődleges szerepet töltenek be a szemfelszín morfológiai és funkcionális integritásának fenntartásában [10]. A szaruhártya sejtjes alkotóinak és subbasalis idegrost-morfológiájának számszerű elemzésére alkalmas az optikai szeletelés módszerével működő, valós idejű, noninvazív, *in vivo* konfokális mikroszkópia (IVCM). Ez a technológia bizonyítottan korai szaruhártyaidegrost-károsodást képes detektálni cukorbetegknél még a funduseltérések előtt [11, 12].

Jelen keresztmetszeti, megfigyeléses vizsgálatunk célja annak vizsgálata, hogy a retina microvascularis vagy a szaruhártya neurodegeneratív eltérései jelentkeznek-e korábban manifeszt cukorbetegség esetén, illetve képalkotó biomarkerek azonosítása későbbi irreverzibilis retinalis és szaruhártya-szövődmények megelőzésére.

Módszer

30, DM-ben szenvedő beteget (13 férfi és 17 nő, átlagéletkor: 52,35 ± 13,44 év) és 30 korazonos egészséges személyt (12 férfi és 18 nő, átlagéletkor: 48,77 ± 9,84 év) vontunk be a vizsgálatba. A cukorbetegség közül 10 páciens szenvedett 1-es típusú DM-ben, 20 beteg pedig 2-es típusú DM-ben. A szemészeti kivizsgálás magában foglalta a pupillatágításban történő réslámpás vizsgálatot, szemnyomásmérést, IVCN (Heidelberg Retina Tomograph Rostock Cornea Module; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Németország), valamint hátsószegetmentum-OCT és OCTA (Topcon DRI OCT Triton Swept source OCT, Topcon, Japán) vizsgálatokat. Az egészséges alanyok és a cukorbeteg kórtörténetében nem szerepelt szemészeti műtét, trauma, jelenlegi vagy korábbi szemészeti betegség, kivéve a fénytörési hibákat (±3,0 D-nél kisebb szferikus és cilinderes refraktív eltérés).

Minden bevont személyen elvégeztük az összes szaruhártyaréteg IVCN-vizsgálatát. Mindkét vizsgálati csoportban egy szemet véletlenszerűen kiválasztottunk további elemzéshez. A subbasalis idegrost-morfológia meghatározásához automata szoftvert alkalmaztunk (ACCMetrics, University of Manchester, Manchester, Egyesült Királyság). A következő paramétereket kvantifikáltuk: az idegrostok sűrűsége (NFD) – az idegrostok száma/mm²; az idegrostok hossza (NFL) – az elsődleges elágazódási pontok a fő idegroston/mm²; az idegrostok hossza (NFL) – az idegrostok teljes hosszúsága, mm/mm²; az idegrost teljes elágazódások sűrűsége (NTBD) – az elágazódási pontok teljes száma/mm²; az idegrostok területe (NFA) – az idegrostok teljes területe, mm²/mm²; az idegrostok szélessége (NFW) – átlagos idegrostszelesség, mm/mm²; valamint a fraktáldimenzió (FD) [11].

Az OCTA-képalkotást 3 mm × 3 mm-es volumetrikus felvételekkel végeztük a fovea centrumában. A felszínes

kapillárisplexus (SCP) és a mély kapillárisplexus automatikus szegmentálását a beépített szoftver (IMAGEnet 6 Version 1.26.16898, Topcon) segítségével végeztük a korábban leírtak szerint [8]. Az érsűrűséget (VD) az IMAGEnet szoftverrel kvantifikáltuk. A fovealis avascularis zónát (FAZ) ugyanaz a tapasztalt vizsgáló manuálisan rajzolta körbe a berendezés szoftverének segítségével. Strukturális OCT-t végeztünk a maculára centrál HD Raster (6,0 × 6,0 mm) programmal. Minden IVCN- és OCT-vizsgálatot tapasztalt vizsgáló végzett. A gyenge minőségű IVCN- és OCTA-felvételeket, illetve a mozgáshibák jelenlétét kizártuk az elemzésből. Három jó minőségű felvételt választottunk minden vizsgálat esetén, és elemzés után azok átlagát használtuk fel a statisztikai analízishez.

A vizsgálatokat a Helsinki Deklaráció alapelveinek megfelelően végeztük, és a protokollt a Pécsi Tudományegyetem Etikai Bizottsága hagyta jóvá (száma: 8433, PTE 2020). Minden bevont személytől írásbeli beleegyező nyilatkozatot szereztünk be.

Statisztikai elemzés

Az adatokat az SPSS Statistics 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) és a MedCalc 14.8.1 verziója (MedCalc Software, Ostend, Belgium) segítségével elemeztük. Az adatok bemutatása medián (25–75 percentilistartomány) formában történt. Speciális dobozdiagram („notched box-and-whisker plot”) alkalmazásával szemléltettük a

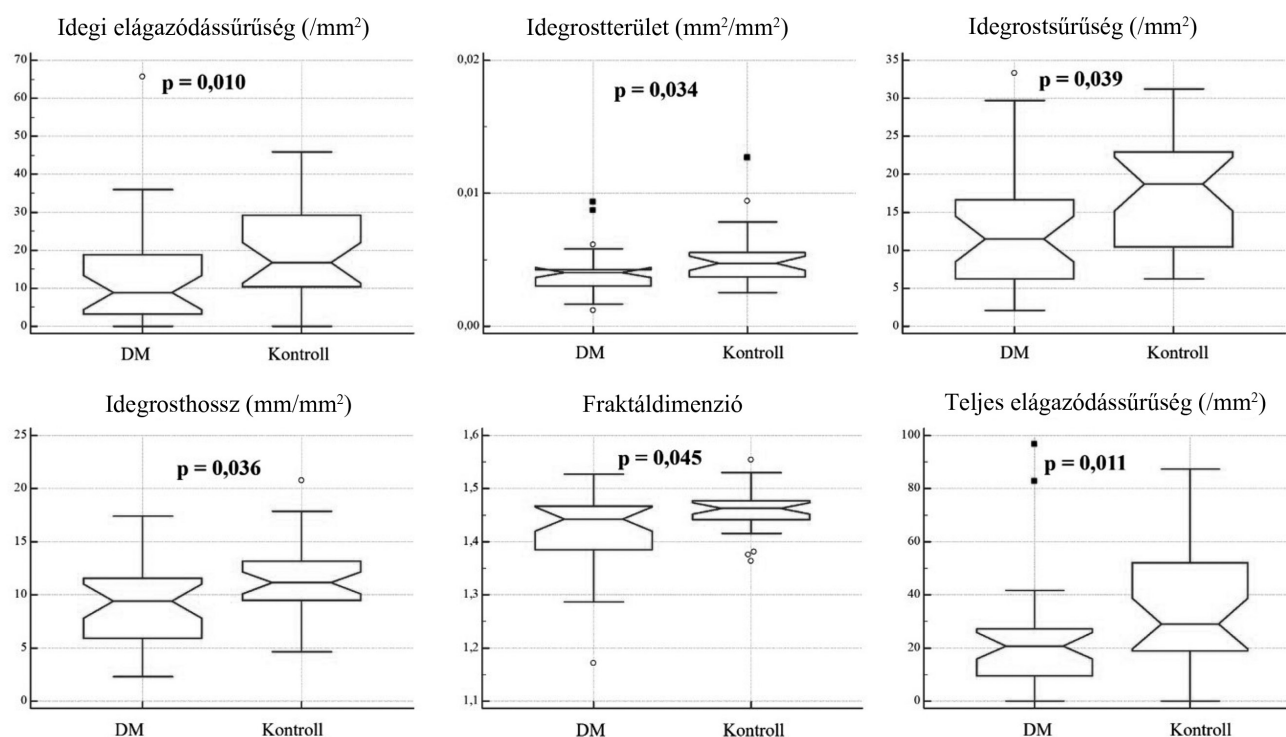
1. táblázat | A subbasalis idegrost-morfológia összehasonlítása cukorbetegségben szenvedő és egészséges egyének esetén

	Cukorbetegek [§] n = 30	Kontrollok [§] n = 30	p*
Idegrostsűrűség (No/mm ²)	11,458 (6,250–16,666)	18,749 (10,41–22,915)	0,039
Idegrostelágazódás-sűrűség (No/mm ²)	8,854 (3,125–18,749)	16,666 (10,416–29,165)	0,010
Idegrosthossz (mm/mm ²)	9,398 (5,942–11,545)	11,136 (9,481–13,157)	0,036
Teljes idegrostelágazódás-sűrűség (No/mm ²)	20,832 (9,374–27,082)	29,165 (18,749–52,080)	0,011
Idegrostterület (mm ² /mm ²)	0,004 (0,003–0,004)	0,005 (0,004–0,006)	0,034
Idegrostszelesség (mm/mm ²)	0,021 (0,019–0,022)	0,021 (0,021–0,023)	0,143
Fraktáldimenzió	1,443 (1,386–1,467)	1,463 (1,441–1,478)	0,045

[§]Medián (25–75%-os interkvartilis tartomány)

*Mann–Whitney-féle U-teszt

két vizsgálati csoport adatai közötti különbséget. A dobozok az interkvartilis tartományt mutatják, a bevágások (notches) pedig a medián körüli konfidenciaintervallumot jelzik. Ha két csoport bevágásai nem fedik egymást, az arra utal, hogy a mediánok közötti különbség statisztikailag szignifikáns. A bajuszok (whiskers) az extrém értékeket kizáró minimum- és maximumértékeket mutat-



1. ábra | A „notched box-and-whisker plot” diagramok a cukorbetegségben szenvedő (DM) (n = 30) és a kontrollcsoport (n = 30) adatait hasonlítják össze különböző cornealis subbasalis idegrostreteg-morfológiai paraméterek esetében

ják, míg a kiugró értékek külön pontokkal jelöltek. Mann–Whitney-féle U-tesztet végeztünk két csoport vagy változó összehasonlítására. Kétváltozós korrelációelemzéshez a Spearman-féle r rangkorrelációt használtuk. A 0,05 alatti p -értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

Eredmények

Az egészséges kontrollok ($48,77 \pm 9,84$ év, 34 és 71 év között) és a cukorbeteg (52,35 $\pm$ 13,44 év, 23 és 75 év között) átlagéletkora között nem állapítottunk meg szignifikáns különbséget ($p = 0,141$). A cukorbeteg csoportjában a betegség átlagos fennállási időtartama $12,95 \pm 14,31$ év (1 hónap és 52 év között), az átlagos, 3 hónapon belüli HbA_{1c} -érték pedig $7,41\% \pm 1,44\%$ volt (5,6% és 13% között). Egyetlen cukorbeteg esetén sem állt fenn sem nonproliferatív, sem proliferatív DR.

A cornealis idegrostok morfológiai vizsgálata során szignifikánsan csökkent NFD- ($p = 0,039$), NBD- ($p = 0,010$), NFL- ($p = 0,036$), FD- ($p = 0,045$), NFA- ($p = 0,034$) és NTBD- ($p = 0,011$) értékeket detektáltunk a DM-csoportban a kontrollokhoz hasonlítva (1. táblázat és 1. ábra). Az NFW értéke nem különbözött szignifikánsan a két csoport között ($p = 0,143$). Statisztikailag szignifikáns korreláció nem igazolódott az idegrostmorfológiai paraméterek és a cukorbetegség fennállása vagy a HbA_{1c} -érték között.

Az érdenzitás mind a felszínes, mind a mély kapillárisplexusban csökkent értéket mutatott a diabetesben szenvedő betegek esetén (2. táblázat). A különbség szignifikánsnak adódott a superficialis plexus nasalis ($p = 0,004$), felső ($p < 0,0001$) és temporalis ($p = 0,002$) kvadránsában (2. és 3. ábra). A FAZ mérete nem mutatott statisztikailag szignifikáns különbséget a két csoport között ($p = 0,212$). A ganglionsejt komplex vastagsága statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent mind a centrális 3 mm-ben ($p = 0,001$), mind a centrális 6 mm-ben ($p < 0,0001$). Szignifikáns inverz korrelációt állapítottunk meg a diabetes fennállása és az SCP érdenzitása között a felső ($r = -0,705$, $p < 0,0001$), alsó ($r = -0,429$, $p = 0,029$) és temporalis ($r = -0,748$, $p < 0,0001$) kvadránsban, valamint a diabetes fennállása és a mély kapillárisplexus érdenzitása között az alsó kvadránsban ($r = -0,440$, $p = 0,028$).

Megbeszélés

Munkacsoportunk az irodalomban elsőként közölte OCTA és IVCN szimultán vizsgálatok eredményeit a retinalis microvascularis károsodás és a cornealis neurodegeneráció egyidejű kimutatására szisztémás betegségekben [8, 13]. SARS-CoV-2-infekciót követően a cornea subbasalis idegi plexusának és az ideghártya kapilláris-hálózatának egyidejű károsodását írtuk le [13].

2. táblázat | Az OCT- és OCTA-paraméterek összehasonlítása cukorbetegségben szenvedő és egészséges egyének esetén

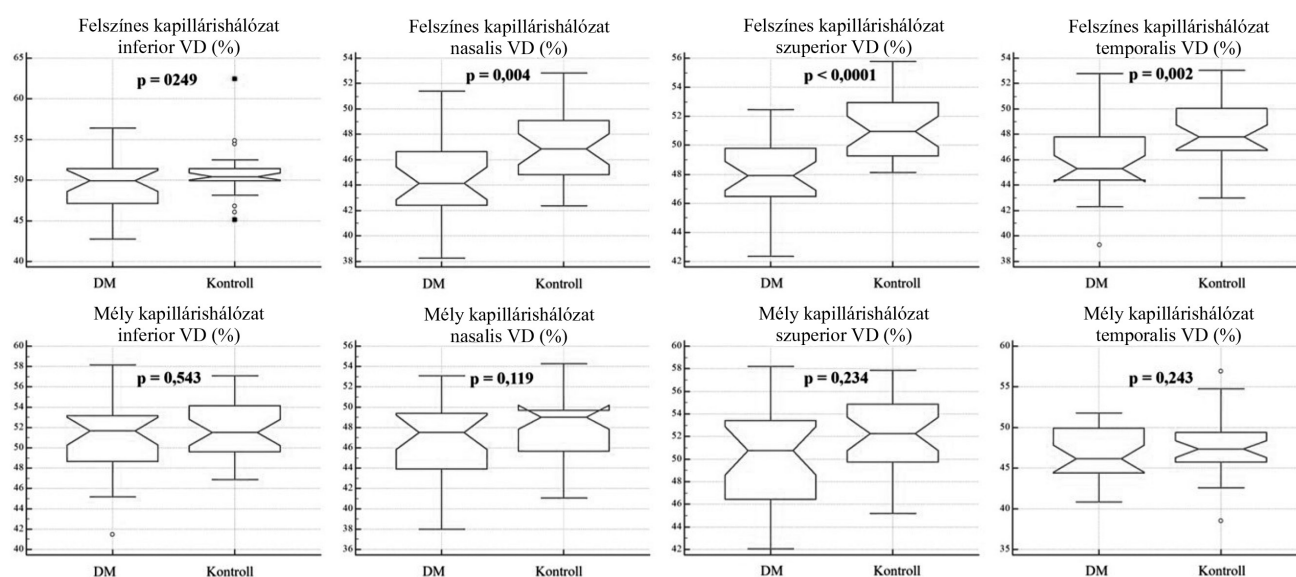
	Cukorbeteg [§] n = 30	Kontrollok [§] n = 30	p*
Centrális chorioideavastagság (μ m)	255 (199,250–349,750)	272,5 (239,50–321,0)	0,278
VD az SCP centrumában (%)	20,62 (15,810–24,505)	21,745 (20,330–24,160)	0,306
VD az SCP felső kvadránsában (%)	47,9 (46,475–49,773)	50,955 (49,250–52,970)	<0,0001
VD az SCP temporalis kvadránsában (%)	45,31 (44,402–47,793)	47,795 (46,710–50,040)	0,002
VD az SCP alsó kvadránsában (%)	49,92 (47,112–51,393)	50,435 (49,950–51,420)	0,245
VD az SCP nasalis kvadránsában (%)	44,16 (42,413–46,660)	46,845 (44,830–49,090)	0,004
A FAZ területe az SCP-ben (μ m ²)	293,994 (231,768–419,238)	275,186 (223,132–330,051)	0,212
VD a DCP centrumában (%)	19,28 (14,520–22,670)	19,65 (15,875–22,280)	0,729
VD a DCP felső kvadránsában (%)	50,745 (46,430–53,420)	52,245 (49,760–54,890)	0,234
VD a DCP temporalis kvadránsában (%)	46,165 (44,440–49,920)	47,34 (45,760–49,390)	0,243
VD a DCP alsó kvadránsában (%)	51,64 (48,660–53,150)	51,515 (49,640–54,140)	0,543
VD a DCP nasalis kvadránsában (%)	47,51 (43,910–49,40)	49,005 (45,660–49,710)	0,119
GCL a centrumban (μ m)	50 (38,500–66,250)	52 (47,000–56,250)	0,756
GCL belső gyűrű (μ m)	109,75 (99,938–115,625)	118 (112,750–120,813)	0,001
GCL külső gyűrű (μ m)	102,75 (97,375–109,813)	109 (105,438–114,063)	<0,0001

DCP = mély kapillárisplexus; FAZ = foveolaris avascularis zóna; GCL = ganglionsejtréteg; OCT = optikaikoherencia-tomográfia; OCTA = OCT-angiográfia; SCP = felszínes kapillárisplexus; VD = érsűrűség

centrum: a centrális 1 mm-ben mért vastagság; belső gyűrű: a centrális 3 mm-ben mért vastagság; külső gyűrű: a centrális 6 mm-ben mért vastagság

[§]Medián (25–75%-os interkvartilis tartomány)

*Mann–Whitney-féle U-teszt

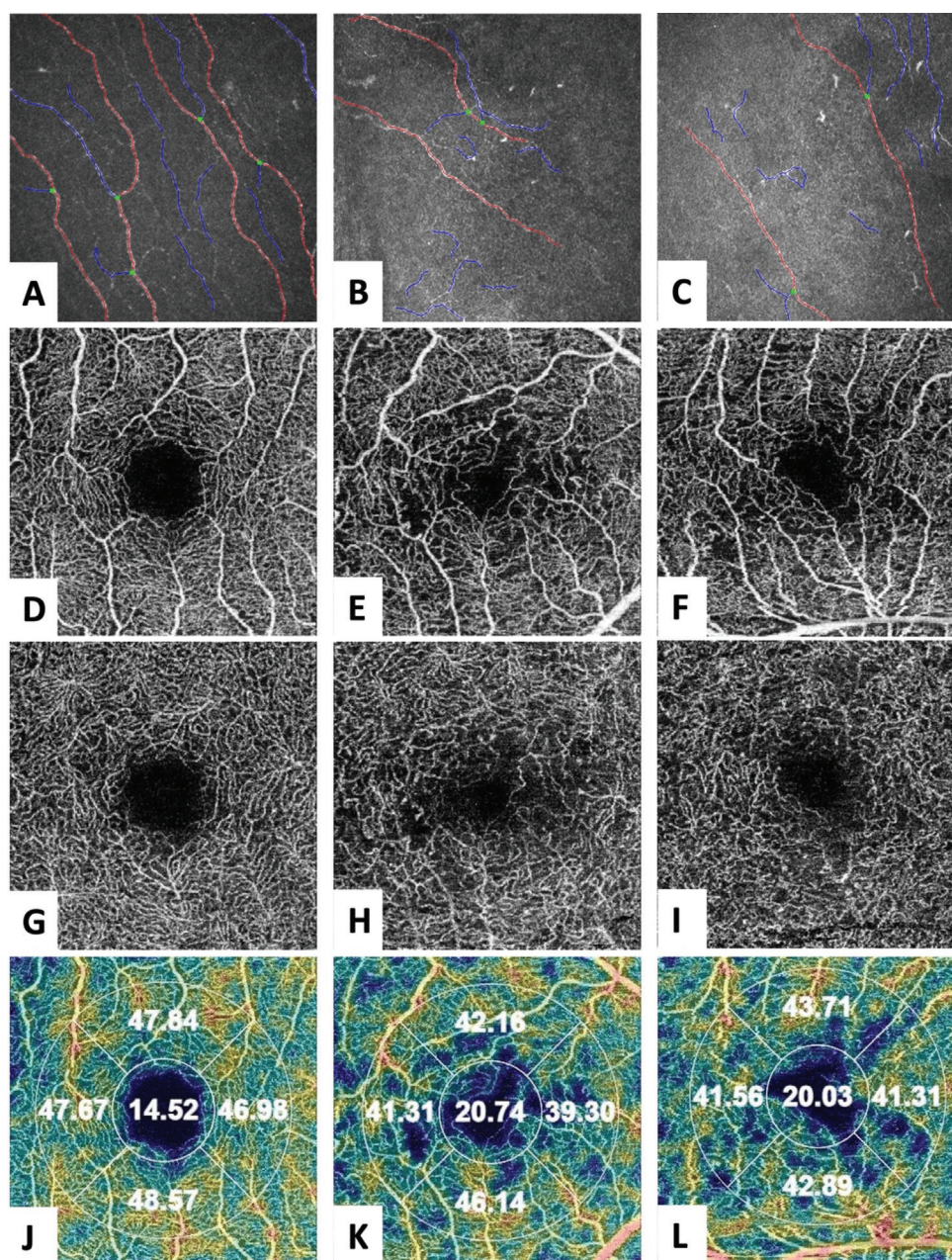


2. ábra | A „notched box-and-whisker plot” diagramok a cukorbetegségben szenvedő (DM) (n = 30) és a kontrollcsoport (n = 30) adatait hasonlítják össze különböző, angiográfiával mért vascularis denzitási (VD-) paraméterek esetén

A cornea mikrostruktúrájának ismerete, beleértve a subbasalis idegi plexust, sokat bővült a diagnosztikus modalitások fejlődésével, amilyen az IVCN. Automata képelemző szoftver alkalmazásával módunkban áll az idegrostok morfológiai változásainak detektálása és számszerű mérése metabolikus betegségek esetén. A jelen tanulmányban minden vizsgált cornealis subbasalis idegrost-morfológiai paraméter csökkent cukorbetegségben. Az irodalom alapján az idegrostok hosszúsága a legmegbízhatóbb paraméter az idegrost-károsodás értékelésére, számos szerző az NFL-t a perifériás idegrostok degenerációjának biomarkereként tartja számon [11, 14]. Korábbi vizsgálatunkban az idegi elágazódások jelentősen csökkent sűrűségét és hosszúságát állapítottuk meg fiatal, 1-es típusú DM-betegekben retinopathia és microalbuminuria nélkül [12]. Továbbá az automata képelemzés alacsonyabb teljes elágazódássűrűséget mutatott, amely szintén inkább a vékony rostok érintettségét jelzi, ezzel igazolva a distalis ágak károsodását a betegség korai szakában. Szignifikáns összefüggést találtunk a cornea idegi elváltozásai és a DR fennállása és súlyossága között [12]. Munkacsoportunk serdülőkorú 1-es típusú DM-betegek longitudinális követéses vizsgálatát szintén elvégezte, amely a 2 éves követés során szignifikánsan károsodott distalis ági (NBD és NTBD) morfológiát igazolt fiatal cukorbeteg esetében, akiknél nem volt retinopathia, valamint a proximalis idegrostokban (NFD) is csökkenést észleltünk DR-ben szenvedők esetén [15]. Ezt a mintázatot a retrográd neurodegeneráció folyamatával magyaráztuk [15]. Tapasztalataink alapján az IVCN hasznos, noninvasív képalkotó eljárás a szemészetben, amely a korai cornealis sejtes és idegrost-morfológiai eltérések detektálására alkalmas a DM-ben szenvedő betegek esetén még a retinopathia megjelenése előtt. Mindezek bizonyítékul szolgálnak az IVCN fontosságá-

ra a cukorbetegség korai, szubklinikai elváltozásainak szűrésében és a frissen felfedezett DM-betegség prognosztizálásában [9].

Számos korábbi tanulmány megerősítette, hogy az OCT alkalmas korai mikroeringési elváltozások kimutatására [6–8, 16–20], valamint érzékenyebb, mint a szemfenékvizsgálat vagy a fundusképkalkotás [17]. Ez a technológia a kapillárisvesztést már azelőtt észleli, mielőtt a DR klinikai elváltozásai láthatóvá válnak a szemfenéken [16, 17]. Az emberi retina viszonylag kis kapillárisűrűséggel rendelkezik, ezért a retinalis érhalózat sűrűségének csökkenése közvetlen hatással van a látásra, így a vascularis denzitás hasznos mérőszám a vizuális funkció becslésére [21]. Jelen vizsgálatunkban az érdenzitás mind a felszíni, mind a mélységi kapillárisplexusban csökkent értéket mutatott a diabetesben szenvedő betegek esetén, a különbség szignifikáns volt a superficiális plexus nasalis, felső és temporalis kvadránsában. Szignifikáns inverz korrelációt állapítottunk meg a diabetes fennállása és az SCP érdenzitása között három kvadránsban. Ezt magyarázza, hogy a csökkent kapillárisperfüzió és érsűrűség kifejezetten az ischaemiával hozható összefüggésbe [22], illetve a neurodegenerációval, amely a ganglionsejtréteg elvékonyodásában nyilvánul meg [23]. Az általunk is alkalmazott 'swept-source' típusú struktúrális OCT a nagyobb felbontás és mélységi képalkotás mellett kevésbé érzékeny a szemmozgásra, így mikrométeres pontosságú, megbízható kvantitatív adatokat nyújt [24]. A ganglionsejtréteg komplex csökkent vastagságát diabetesben a jelen tanulmányban is bizonyítottuk. Fontos, hogy az SCP érsűrűségében bekövetkező változások megbízhatóbbak lehetnek, mint a mélységi kapillárisplexusban mért értékek, mivel kevésbé hajlamosak a zajra, mozgási műtermékekre és projekciós hibákra [25]. A FAZ a foveát körülvevő terület, amely retinalis kapillá-



3. ábra

A cornealis subbasalis idegi plexus *in vivo* konfokális mikroszkópiával készített annotált képe (piros, idegrost; kék, idegág; zöld, idegágpont) (A–C). OCTA a foveára centrálva, amely mutatja a FAZ-t a felszínes kapillárisplexusban (D–F) és a mély kapillárisplexusban (G–I). Érsűrűségi (VD-) térkép a felszínes kapillárisplexusban négy kvadránsban (J–L). Normális idegrost-morfológia (A), OCTA (D, G) és VD-térkép (J) egy 54 éves egészséges egyénről. Megváltozott idegrost-morfológia (B), károsodott FAZ-cirkularitás (E, H) és csökkent VD (K) egy 57 éves, 15 éve 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő (HbA_{1c} : 6,3%) betegnél. Subbasalis idegrost-károsodás (C), megnagyobbodott FAZ (F, I) és csökkent VD (L) egy 52 éves, 52 éve 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegnél (HbA_{1c} : 8,0%)

FAZ = foveolaris avascularis zóna; HbA_{1c} = hemoglobín- A_{1c} (glikált hemoglobín); OCTA = optikaikoherencia-tomográfiás angiográfia; VD = érsűrűség

risoktól mentes. A FAZ peremén lévő kis kapillárisok elvesztése vagy rossz perfúziója a zóna kiszélesedését okozza, amely mérhető és csökkent vizuális funkcióval jár együtt [26]. Tanulmányunkban kiszélesedett FAZ-t állapítottunk meg diabetesben, de a különbség az egészségesekéhez képest nem volt statisztikailag szignifikáns.

Vizsgálatunknak több korlátja is van, amelyeket az eredmények értelmezésekor figyelembe kell venni. Először is, keresztmetszeti vizsgálati elrendezés révén az ex-

pozíció (cukorbetegség) és a kimenetel (neurovascularis elváltozások) egyidejű mérése történt, ami nem teszi lehetővé egyértelmű kauzális vagy időbeli sorrendre vonatkozó következtetések levonását. Bár eredményeink arra utalnak, hogy a cornealis idegrostok károsodása korábban jelentkezik, mint a retinalis microvascularis eltérések, ennek megerősítéséhez longitudinális követéses vizsgálatok szükségesek. További korlátot jelent, hogy a glykaemiás kontroll megítélésére csak egyetlen HbA_{1c} -

érték állt rendelkezésre, amely nem tükrözi a hosszú távú anyagcserehelyzetet. Mivel a krónikus hyperglykaemia és a diabetes szövődményei közötti kapcsolat jól ismert, a HbA_{1c} időben átlagolt értékei informatívabbak lennének, így ennek hiányában az elemzések értelmezése korlátozott. Ez különösen releváns annak fényében, hogy a hazai ellátási gyakorlatban a HbA_{1c}-vizsgálatok gyakorisága sem mindig éri el az ajánlott szintet: egy országos elemzés szerint cukorbetegség esetén 60% alatt marad azok aránya, akiknél az antidiabetikus kezelés indításához és monitorozásához szükséges HbA_{1c}-vizsgálatot legalább 3 különböző évben elvégezték, és a vizsgálat elvégzésének aránya időben csökkenő tendenciát mutatott [27]. A tanulmányunk során alkalmazott korszerű képalkotó eljárások – IVCN és OCTA – bár lehetővé teszik a szubklinikai elváltozások korai kimutatását, jelenleg nem részei a standard diabeteszűrési gyakorlatnak, és elérhetőségük intézményenként, régióként jelentősen eltérhet. Ez korlátozhatja a módszerek széles körű alkalmazhatóságát a mindennapi gyakorlatban. A betegcsoport karakterizálása nem terjedt ki valamennyi releváns klinikai és laboratóriumi paraméterre. Nem álltak rendelkezésre részletes adatok a betegek és a kontrollcsoport cardiovascularis kockázati tényezőiről, vesefunkcióról, a diabeteses betegek esetén az anti-hyperglykaemiás kezelés típusáról, valamint perifériás neuropathiára utaló klinikai jelekről. A kontrollcsoportban nem történt részletes belgyógyászati kivizsgálás, így a praediabetes kizárása csak korlátozottan történt meg, ami jelentős lehet, mivel neuropathiás eltérések már praediabetesben is megjelenhetnek.

Következtetés

A subbasalis idegrostok morfológiája jelentősen megváltozott a diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, de nem mutattak szignifikáns korrelációt a betegség időtartamával és a HbA_{1c} értékével. A felszínes kapillárisplexus érdenzitása a legtöbb kvadránsban szignifikáns mértékű károsodást mutatott cukorbetegségben, amely csökkenés korrelált a betegség fennállásával. Eredményeink a szaruhártya idegrostjainak kifejezettebb és korábbi károsodására utalnak, mint a retina microvasculatúrájának károsodása diabetes mellitusban. A cornealis idegrostmorfológiai elváltozás a betegség fennállási időtartamtól függetlenül bekövetkezik, míg a látóhártya érdenzítésének károsodása összefüggést mutat a cukorbetegség fennállási idejével. Ám mind a szaruhártya idegrostjainak károsodása, mind a retina vascularis denzitásának csökkenése megjelenik már az oftalmoszkópos jelek előtt a cukorbetegség 1-es és 2-es típusában egyaránt, így ezek a paraméterek potenciális biomarkerként szolgálhatnak a betegség progresszív jellegének megítélésére. További longitudinális vizsgálatok szükségesek a megállapított biomarkerek objektív betegségindikátorként történő alkalmazására.

Anyagi támogatás: A tanulmány az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. E., K. Zs.: A betegek vizsgálata, az adatok elemzése. Sz. E., K. Zs., Cs. A.: Irodalomgyűjtés, a kézirat megírása és javítása. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2023; 402: 203–234. Erratum: *Lancet* 2023; 402(10408): 1132. Erratum: *Lancet* 2025; 405(10474): 202.
- [2] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376: 124–136.
- [3] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2021; 128: 1580–1591.
- [4] Vujosevic S, Simó R. Local and systemic inflammatory biomarkers of diabetic retinopathy: an integrative approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58: BIO68–BIO75.
- [5] Cunha-Vaz J, Ribeiro L, Lobo C. Phenotypes and biomarkers of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2014; 41: 90–111.
- [6] 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.
- [7] Ebihara S, Machida S, Hara Y, et al. Relationships between the vascular structure and neural function of the macula in patients with diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol*. 2021; 65: 77–88.
- [8] Kölkedi Z, Csutak A, Szalai E. Pre-ophthalmoscopic quantitative biomarkers in diabetes mellitus. *Transl Vis Sci Technol*. 2023; 12: 24.
- [9] Roszkowska AM, Licitra C, Tumminello G, et al. Corneal nerves in diabetes. The role of the in vivo corneal confocal microscopy of the subbasal nerve plexus in the assessment of peripheral small fiber neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 2021; 66: 493–513.
- [10] Marfurt CF, Cox J, Deek S, et al. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res*. 2010; 90: 478–492.
- [11] Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C. Corneal confocal microscopy. A novel non-invasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010; 33: 1792–1797.
- [12] Szalai E, Deák E, Módis L Jr., et al. Early corneal cellular and nerve fiber pathology in young patients with type 1 diabetes mellitus identified using corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57: 853–858.
- [13] Kölkedi Z, Csutak A, Szalai E. Analysis of microvascular and neurodegenerative complications of mild COVID-19. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022; 260: 2687–2693.
- [14] Patel DV, McGhee CN. Mapping of the normal human corneal sub-basal nerve plexus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 4485–4488.
- [15] Deák E, Szalai E, Tóth N, et al. Longitudinal changes in corneal cell and nerve fibre morphology 2 in young patients with type 1 diabetes with and without diabetic 3 retinopathy: a 2-year follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60: 830–837.
- [16] Rosen RB, Andrade Romo JS, Krawitz BD, et al. Earliest evidence of preclinical diabetic retinopathy revealed using optical

- coherence tomography angiography perfused capillary density. *Am J Ophthalmol.* 2019; 203: 103–115.
- [17] Hwang TS, Gao SS, Liu L, et al. Automated quantification of capillary nonperfusion using optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134: 367–373.
- [18] Salz DA, de Carlo TE, Adhi M, et al. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134: 644–650.
- [19] Ong JX, Fawzi AA. Perspectives on diabetic retinopathy from advanced retinal vascular imaging. *Eye (Lond).* 2022; 36: 319–327.
- [20] Ong JX, Kwan CC, Cicinelli MV, et al. Superficial capillary perfusion on optical coherence tomography angiography differentiates moderate and severe nonproliferative diabetic retinopathy. *PLOS ONE* 2020; 15: e0240064.
- [21] Puro DG. Retinovascular physiology and pathophysiology: new experimental approach/new insights. *Prog Retin Eye Res.* 2012; 31: 258–270.
- [22] Abdelshafy M, Abdelshafy A. Functional and structural changes of the retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex in heavy smokers. *Clin Ophthalmol.* 2020; 14: 397–404.
- [23] Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, et al. Visual acuity is correlated with the area of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2016; 123: 2352–2367.
- [24] Lukács MÁ, Módos L. Anterior segment optical coherence tomography in modern ophthalmic diagnostics. [Elülsőszegmentum-optikaikoherencia-tomográfia (OCT) a korszerű szemészeti diagnosztikában.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 1112–1121. [Hungarian]
- [25] 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.
- [26] Endo H, Kase S, Tanaka H, et al. Factors based on optical coherence tomography correlated with vision impairment in diabetic patients. *Sci Rep.* 2021; 11: 3004.
- [27] Safadi H, Lám J, Tislér A, et al. Analysis of laboratory tests in adults with diabetes in Hungary. A retrospective cohort study based on administrative data from 2014 to 2021. [A felnőtt korú cukorbetegség laboratóriumi vizsgálatainak elemzése hazánkban. Retrospektív kohorszvizsgálat a 2014–2021 közötti igénybevételi adatok alapján.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 2047–2060. [Hungarian]

(Szalai Eszter dr.,
Pécs, Rákóczi u. 2., 7632
e-mail: szalai.eszter@pte.hu)

„Ver non una dies, non una reducit hirundo.”
(Egy ragyogó szép nap, s egy fecske aligha tavasz még. –
Vö: Egy fecske nem csinál nyarat.)