

## Diabetik Retinopatide Sistemik Risk Faktörleri

### Systemic Risk Factors in Diabetic Retinopathy

Solmaz AKAR<sup>1</sup>

#### ÖZ

Diabetik retinopatide zamanında yapılan panretinal fotokoagülasyon ve vitrektomi ile ağır görme kaybının önlenebildiği gösterilmiştir. Ancak etkili tedavilere rağmen ağır görme kayıpları ile karşılaşılması da olasıdır. Hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi kontrolü gibi ikincil koruyucu girişimler de ağır retinopati komplikasyonlarına engel olma amacı ile önerilmektedir. Bu çalışmanın amacı epidemiyolojik ve klinik çalışma sonuçlarına göre sistemik risk faktörlerinin tedavisinin diabetik retinopati seyrine faydası olup olmayacağını araştırmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetik retinopati, lazer fotokoagülasyon, vitrektomi.

#### ABSTRACT

Laser photocoagulation and vitrectomy surgery have been used successfully in treating severe visual loss from diabetic retinopathy. Despite their effectiveness, however, severe visual loss still develops. The need of secondary preventive approaches, such as controlling hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia prior to the development of severe complications have been advocated. The purpose of this review is to examine recent findings from epidemiological studies and clinical trials regarding the efficacy of treatments for systemic risk factors in reducing of diabetic retinopathy.

**Key Words:** Diabetic retinopathy, laser photocoagulation, vitrectomy.

1- M.D., Professor, İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty,  
Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY  
AKAR S., solmazakar@gmail.com

**Geliş Tarihi - Received:** 22.02.2012  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 27.02.2012  
**Ret-Vit 2012;20:Özel Sayı:45-49**

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:** M.D. Professor, Solmaz AKAR  
İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Ophthalmology İstanbul/TURKEY

**Phone:** +90 532 254 04 83  
**E-Mail:** solmazakar@gmail.com

## GLİSEMİK KONTROL

Kan glukoz düzeyinin diabetik retinopatiye etkisi iki-önemli çalışma grubunda incelenmiştir;

1- The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

2- The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

Bu çalışma gruplarında tip1 ve tip2 diabette yoğun glisemik kontrolün (kan glukoz ve glikolize hemoglobin düzeyinin mümkün olduğu kadar normale yakın düzeyde tutulması) retinopati üzerine etkisi incelenmiştir.<sup>1-3</sup> Epidemiyolojik çalışmalar araştırıldığında Wisconsin Epidemiyologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) 10 yıllık süre içerisinde glikolize hemoglobin ile retinopati progresyonu ile arasında ilişki saptanmıştır.<sup>1</sup>

### The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)

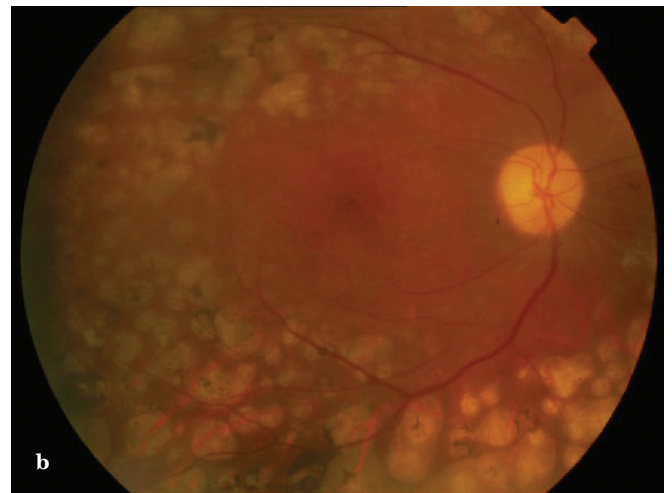
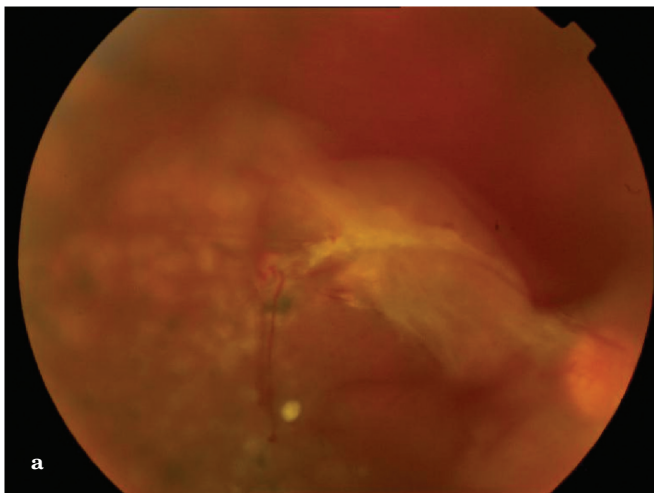
1441 olgu 6.5 sene diabetin tedavisinde yoğunkan şeker düzeyi kontrolü ile konvansiyonel diabet tedavisini insüline bağımlı tip diabet mellitusta (IDDM) erken vasküler ve nörolojik komplikasyonları gelişimi açısından karşılaştırmıştır. Başlangıçta retinopati olup olmamasına göre de iki gruba ayırmışlardır. DCCT yoğun tedavi grubunda diabetik retinopati başlama olasılığının konvansiyonel gruba göre %76 azaldığını, mevcut diabetik retinopati progresyonunun %54 azaldığını, laser gereksiniminin ise %56 oranında azaldığını bildirmişlerdir. Diabetin erken döneminde yoğun tedavi ile retinopati insidansı ve progresyonu azalırken geç tedavi uygulananlarda aynı etki gözlenmemiştir. Ancak bu tedavide 2-3 kat fazla hipoglisemik ataklar gelişmiştir.<sup>1,2</sup> PDR ve NPDR gelişimi %47 azalmıştır.<sup>4</sup> Sıkı diabet kontrolü ile nonproliferatif diabetik retinopatide geçici progresyon olabilir ancak uzun sürede diabetik retinopati (maküla ödemi ve proliferatif hastalık) progresyonu önlenir (Resim 1).<sup>4,5</sup>

## United Kingdom Prospective Diabetes Study

Çalışmada 3867 olgu 12 yıl tip 2'de \*Sulfonilüre (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide) veya insülin ile yoğun tedavi ile \*Konvansiyonel tedavi-dietin diabetik retinopati progresyonu açısından etkisi karşılaştırılmıştır. Tedavinin bir kısmında ise yüksek kilolu tip 2 diabetiklerde kullanılan metformin (hipoglisemik ataklar daha az) tedavisi uygulanmıştır.<sup>1</sup> On iki yıl sonra yoğun tedavi grubunda mikrovasküler değişimler %21 ve lazer tedavigereksinimi %29 daha az olarak saptanmıştır. Retinopati oluşturma açısından 3 ajan ile benzer sonuçlar alınmış ancak chlorpropamide ile laser gereksinim oranı diğerleri ile karşılaştırıldığında azalmadığı saptanmıştır.<sup>1</sup> Metformin ile riskin %32 daha azaldığı saptanmıştır.<sup>3</sup> Metformin ileri kilolu tip 2 diabet olgularında tercih edilmesine rağmen sulfonilüre ilave edildiğinde diabete bağlı komplikasyonlar (%96) ve mortalite (%60) artmaktadır.<sup>1,5</sup> UKPDS'e göre glikolize hemoglobinin %1 düşmesi %37 oranında retinopati gelişimini azaltır.<sup>6</sup> UKPDS ve DCCT HbA1C için hedef olarak %7.0 göstermişlerdir.<sup>1</sup>

## KAN BASINCI KONTROLÜ

Diabetik retinopati ve hipertansiyon arası bağlantıyı inceleyen yayınlar değişkenlik göstermektedir. Sistemik kan basıncının kontrolü diabetik retinopatinin başlamasını azalttığını ve mevcut retinopatinin progresyonunu yavaşlattığına dair birçok yayın mevcuttur (Tip 1 ve Tip 2 diabet),<sup>3</sup> Tip 1 diabette başlangıçta %17, 10 yıl sonra %25 oranında hipertansiyon saptanmakta, diabet süresi, yüksek glikolize hemoglobin, proteinüri ve erkek cinsiyet ile paralellik göstermektedir.<sup>2</sup> Tip 2 diabette ise hipertansiyon prevalansı %38-%68'dir (nondiabetiklerde 5. ve 6. dekada %11-%12.5),<sup>2</sup> UKPDS retinopati ile birlikte sistolik kan basıncı arasındaki bağlantıdan bahsetmiş ve her 10 mm Hg sistolik kan basıncında düşmenin %13 mikrovasküler komplikasyonu azalttığını vurgulamıştır.



Resim 1a,b: Yirmi üç yıllık tip 1 diabet, HbA1C 9.5 düzensiz şeker düzeyi (a), Tedavi ve metabolik kontrol sonrası (b).



**Resim 2:** On sekiz sene tip 1 diabete ilave düzensiz hipertansiyon.

WESDR ise tip 1 diabette diastolik kan basıncının diabetik retinopatinin ilerlemesi açısından gösterge olduğunu vurgulamıştır. Tip 2'de ise ne sistolik ne diastolik kan basıncı yükselmesi ile diabetik retinopati arası bağlantı saptanmamıştır. Ancak yüksek diastolik basıncı olanlarda 4 sene sonra maküla ödem riskinin arttığı saptanmıştır.<sup>1</sup>

UKPDS tip 2 de sıkı kan basıncı kontrolü (ACE inhibitörleri ve beta bloker) ile gerçekleştirilmiş 7.5 yıl sonra sıkı tansiyon kontrolü yapılmış olan grupta retinopati riski %34 azalmış, 9 yıl sonra görme kaybı riski %47 azalmış olarak tesbit edilmiştir. Mikrovasküler komplikasyonları azaltma açısından ACE inhibitörleri (captopril) ve beta blokerler (atenolol) arasında fark gözlenmemiştir. Konvansiyonel gruba göre %35 retina fotokoagülasyon gereksiniminde azalma saptanmıştır. . Sıkı kan basıncı kontrolünün tip 2 diabetik retinopatide görme kaybını önleyeceğini bildirmişlerdir.<sup>1,2</sup> Çalışmalar değişkendir. Yaklaşık 2/3'ünde (tip 1ve/veya tip 2) diabetik retinopati ile diastolik basıncı, sistolik basıncı veya her ikisinin yüksekliği ile arada bağlantı tesbit edilmiştir.<sup>2</sup>

Kan şekeri yüksek olanlarda yükselmiş arteriyel basıncı düzeyinde retina kan akımı otoregülasyonu olamamaktadır. Hipertansiyon ayrıca diabetik hastaların retina vasküler yapısında endotelial hasar oluşturmaktadır. Ayrıca retina endotelinde gerilme VEGF ve reseptörlerini artırmakta ve hepsi birlikte retinopati progresyonuna yol açmaktadır (Resim 2).<sup>1,2</sup>

## RENAL SENDROM VE DİABETİK RETİNOPATİ

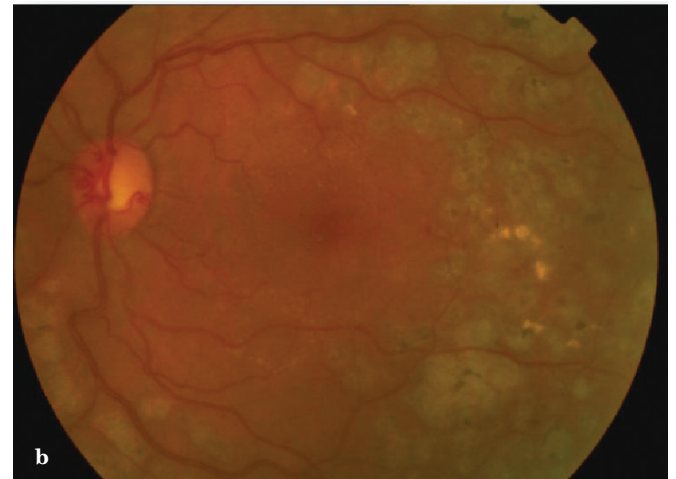
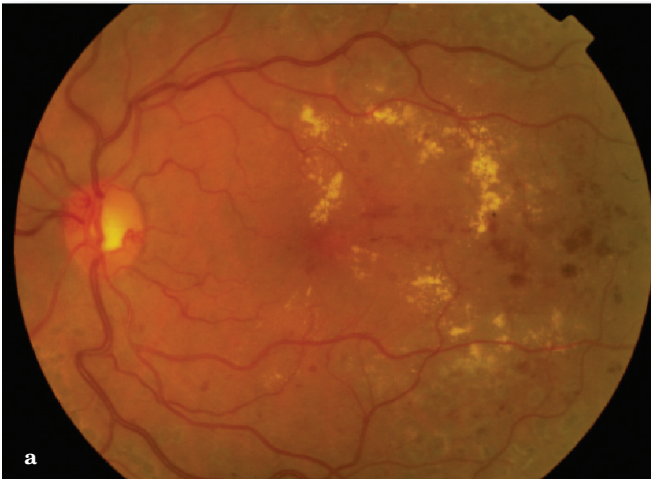
Çalışmalar proteinüri veya mikroalbuminüri ile retinopati arası bağlantı göstermektedirler. Kronik hiperglisemi, yüksek HbA1C düzeyi, diabet süresi ve yüksek kan basıncı albuminüri ve retinopati için risk faktörleridir. WESDR çalışma grubuna göre 10 yıldan eski Tip 1 DM ve PDR olanlarda proteinüri olma olasılığı %50'dir. Tip 1 DM'lu veyoğun proteinüri olanlarda diabetik maküla ödemi oranı %95'dir.<sup>2</sup>

Enteresan şekilde dialize giren olgularda retinopati stabildir, muhtemelen öncesinde yoğun laser tedavisi görmüş olmasına bağlanabilir. Renal yetersizlik tablosunda hemostatik anormallik vitreus içi hemorajiye neden olabilmektedir.<sup>2</sup>

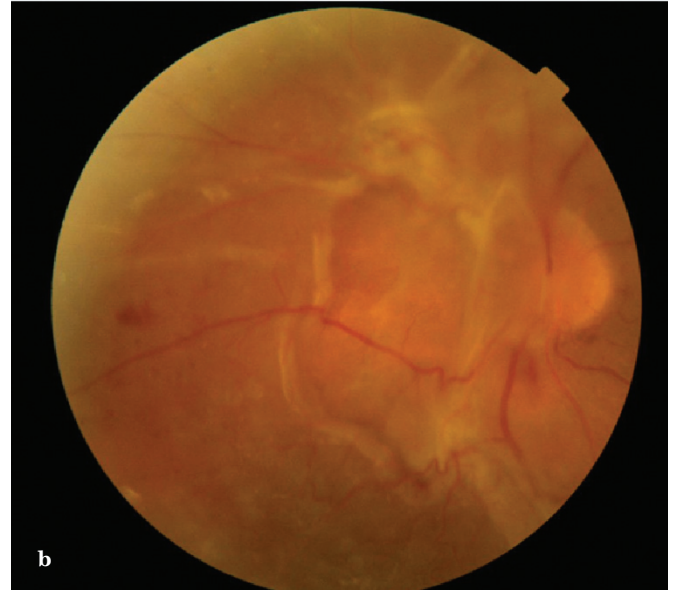
## LİPİDLERİN KONTROLÜ

Diabetik olgularda yüksek trigliserid ve lipid düzeyinin makülada eksudalara neden olacağı bilinmektedir.<sup>1</sup> WESDR yüksek total serum kolesterol düzeyinin insülin alan genç ve erişkin tip diabetlilerde retinada sert eksudalarla birlikte olduğunu ancak tip 2'de bağlantılı bulunamadığını bildirmişlerdir.<sup>1,2</sup>

ETDR yüksek düzeyde serum lipidleri (trigliserid, düşük ve çok düşük dansiteli lipoprotein) mevcudiyetinde makülada eksuda gelişim riskinde artma görmede azalma bildirmişlerdir.<sup>1,2</sup> Orta derecede görme kaybı ve serteksudaların parsiyel regresyonu yüksek lipid düzeyini düşürmekle mümkündür (Resim 3).<sup>1,2</sup>



**Resim 3a,b:** Otuz sene tip 2 diabet HbA1C 8.0 Total kolesterol yüksek (a), Kolesterol düzeyinin normal düzeye düşürülmesi ve tedavi sonrası (b).



**Resim 4a,b:** Tip 1 diabet 20 sene, düzensiz şeker düzeyi, gebeliğin 4. ayında görme azalması başlamış. sağ göz (a), sol göz (b)

Fenofibrate ile laser tedavi gereksinimi plaseboya göre %34 azaldığı, fenofibrate ve simvastatin birlikte kullanıldığında retinopati progresyonu 4 yılda yalnızca simvastatin kullanılması ile karşılaştırıldığında %40 azaldığı bildirilmektedir.<sup>7,8</sup>

## DIABETİN SÜRESİ

Diabetik retinopati progresyonun majör belirleyicisi diabetin süresi ile birlikte hipergliseminin düzeyidir. Retinopati ortaya çıktıktan sonra süre daha önemsiz olup hiperglisemi önemli faktör olarak kalmaktadır.

Diabetik retinopatinin 13 yaşından önce görülmesi seyrekdir. Tanı konduğunda retinopatisi olmayan Tip 1 diabettediatik retinopati gelişim olasılığı 7 sene sonra %50, 17-50sene sonra %90'dır. 26-50 sene sonra proliferatif diabetik retinopati gelişme olasılığı %26'dır (Palmberg).

Wisconsin Epidemiological Study Of Diabetic Retinopathy çalışma grubu tip 1 diabette retinopati gelişme olasılığını 5 yıldan genç diyabeti olanlarda %17, 15 yıldan yaşlı diyabeti olanlarda %95 olarak saptamıştır.

10 yıldan genç diyabeti olanlarda proliferatif diabetik retinopati olasılığı %1.2, 35 seneden yaşlı diabette ise %67'dir. Tip 2 diabetes mellitusu olanlarda 4 sene sonra retinopati olasılığı %34'dür.<sup>3,4</sup>

## EKZERSİZ VE DIABETİK RETİNOPATI

Diabetli hastalarda ekzersiz direkt veya indirekt mekanizma ile diabetik komplikasyonları azaltmada pozitif etki göstermektedir.

Aerobik ekzersizler diabetik hastalarda kardiovasküler fonksiyonları düzenler, HDL'i yükseltir, insülin duyarlılığını artırır ve kan glikoz düzeyini uygun seviyeye getirir. İleri dönem diabetik retinopati tablosu olduğunda fiziksel ekzersizleri retinopati ve vizyon açısından olumsuz etki gösterebilir.

Fiziksel ekzersizlerin potansiyel riskleri hipoglisemi, hiperglisemi, ketoz, kardiyak iskemi ve proliferatif retinopati komplikasyonların şiddetlenmiştir.

PDR'li olgular anaerobik egzersizlerden kaçınmalıdır (uzanma, izometrik kontraksiyon, valsalva tipi manevra, jogging, ağır kaldırma).<sup>2</sup>

## GEBELİK VE DIABETİK RETİNOPATI

Hamilelik süresince retinopati ilerleyebilir, ancak bu geçici bir progresyondur. Neden tam bilinmesede hamilelik süresince retinal hemodinamik değişmekte ve progesteron intraoküler VEGF'i artırmaktadır. Retinopati progresyonu açısından risk faktörleri baseline retinopati ciddiyeti, glisemik kontrol, diabetin süresi ve konkomitan hipertansiyondur.

DCCT e göre baseline glisemik kontrolü kötü HbA1C yüksekliğinde ilk trimesterde retinopati şiddetlenecektir. Baseline modere NPDR mevcut ise %29, hafif NPDR mevcut ise %6.3 PDR gelişecektir (Resim 4).<sup>2</sup>

## ANTİKOAGÜLANLAR VE TROMBOLİZİS

Diabetik hastalarda aspirin kullanımı artmış bir hemoraji riski ve retinopati progresyonu ve makula ödemi yaratmamaktadır.<sup>2</sup>

## SİĞARA VE DİABETİK RETİNOPATİ

Sigara kardiovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür. Ayrıca tip 1 ve tip 2 diabetik hastalarda albuminüri proteinüriye değişebilmesinde ve nefropati oluşturmada risk faktörüdür. Kan basıncı artışı ile nefropati gelişebilir ancak otonom nöropati gelişmez. Sigaranın diabetik retinopatiye etkisi tam bilinmemektedir. WESDR 4-10 yıl takip süresi sonunda sigara ve alkolünuzun sürede bir risk faktörü olmadığını bildirmiştir.<sup>2,3</sup>

## ANEMİNİN ETKİSİ

Anemi ile birlikte diabetik retinopatinin ilerlediğine dair yayınlar mevcuttur. Düşük hemoglobin düzeyi olanların retinopatinin progresyonu açısından yüksek hemoglobin düzeyi olanlara göre 5 kere fazla risk altında olduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup>

## SONUÇ

Diabetik retinopatiye bağlı körlük büyük ölçüde önlenbilir. Diabetes mellitus sistemik bir hastalık olduğu için hayat boyu rutin retina muayenesi ile birlikte diabetik retinopatinin gelişimine, progresyonuna neden olacak konkomitan sistemik hastalıkların da tedavisini gerektirir.

- Glukoz tolerans testinin bozuk olduğu tip 2 diabette fiziksel aktivite ve kilo verme primer koruyucu etki gösterir.
- İleri tip retinopatisi olanlarda belirli ekzersizler vitreus hemorajisine yol açabilir.
- Ağır diabet tablosunda böbrekler etkilenmiştir, renal sistemin etkilenmiş olması ve tedavisi retinopati progresyonuna neden olur
- İkincil koruyucu medikal girişimler (kan şekeri, kan basıncı kontrolü) retinopati insidans ve retinopati progresyonunu önler.

- Aldoz reduktaz inhibitörlerinin önleyici etkileri bulunamamış.
- Aspirinin etkisi saptanamamış (anjina hikayesi, inme, geçici iskemik atak, periferik vasküler hastalıklar) -vitreus hemorajisini artırmamaktadır.
- Anemi diabetik retinopatiyi arttırabilir.
- Sigaranın kesilmelidir.
- Protein kinaz C inhibitörleri, Vasküler endotelial growth faktör inhibitörleri, vitamin E, steroidler metalloproteinaz DR insidans progresyonu önleyici tedavi olarak araştırılmaktadır.
- Serum lipidlerinin yüksekliği maküla eksudasına ve maküla ödemine yol açar .Lipidlerin düşürülmesi, protein kinaz C inhibitörleri faydalı olabilmektedir.
- Gebelik süresince progresyon olabileceği için diabetik retinopati iyi moniterize edilmelidir.

## KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Klein R. Prevention of visual loss from diabetic retinopathy. *Surv. Ophthalmol* 2002;47:246-52.
2. Aiello LP, Cahill MT, Wong J. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am.J.Oph* 2001;132:760-76.
3. Matthevs D, Scanlon PH. Diabetes. In: Scanlon P, Wilkinson CP, Aldington SJ, Matthews DR (ed) *Diabetic Retinopathy Management Wiley-Blackell* 2009;2.
4. Ulbig MW, Hoops JP. Epidemiology of diabetic retinopathy. In: Bijsterveld OP (ed) *Diabetic Retinopathy* 2000;2.
5. Rodriquez-Fontal M, Kerrison JB, Alfaro DV, et al. Metabolic control and diabetic retinopathy. *Curren Diabetes Reviews* 2009;7:3-7
6. Steinle NC, Ambati. Retinal vasculopathies: Diabetic retinopathy. In: *The Retina and its disorders* Besharse J, Bok D (ed) Elsevier 2011:781-9.
7. Ansquer JC, Crimet D, Foucher C. Fibrates and statins in the treatment of diabetic retinopathy. *Curr. Pham.Biotechnol.* 2011;12:396-405.
8. Wright AD, Dodson PM. Medical management of diabetic retinopathy: fenofibrate and ACCORD Eye studies. *Eye (Lond)* 2011;25:843-9.