

Progresija makularnog edema nakon operacije katarakte kod dijabetičara

Progression of macular oedema following cataract surgery in a diabetic patient

Petra Grubešić*, Maja Merlak, Renata Gržetić, Marijana Bilen Babić, Vedran Markušić, Tamara Paravić

Klinika za oftalmologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Sažetak: Operacija katarakte najizvođenija je operacija u medicini. Šećerna bolest, kao jedno od najčešćih kroničnih oboljenja, povezana je s češćim i ranijim nastankom katarakte u odnosu na zdravu populaciju. Budući da je riječ o mikroangiopatskoj bolesti, u većini slučajeva imamo prisutan određeni stupanj oštećenja hematookularne barijere radi čega su pacijenti skloniji postoperativom padu vidne oštine. Uzroci pada vidne oštine postoperativno kod pacijenta sa šećernom bolesti nakon nekomplikirane operacije katarakte odnose se na nastanak postoperativnog cistoidnog makularnog edema ili na progresiju postojećeg dijabetičkog edema makule. Pravilnim postavljanjem dijagnoze te ordiniranjem pravilne i pravodobne terapije, navedene postoperativne komplikacije mogu se uspješno liječiti.

Ključne riječi: katarakta; makularni edem; šećerna bolest

Abstract: Cataract surgery is the most performed surgery in modern medicine. Furthermore, diabetes mellitus is related to higher incidence and the earlier onset of cataract compared to a healthy population. As it is a microangiopathic disease, commonly there is a degree of hematoocular barrier damage which makes the patients susceptible to the postoperative drop in eye acuity. The causes of postoperative eye acuity reduction in diabetic patients following uncomplicated cataract surgery are related to the either onset of postoperative cystoid macular oedema or progression of existing diabetic macular oedema. Making the correct diagnosis and ensuring correct and timely therapy, postoperative complications can be successfully treated.

Key words: cataract; diabetes mellitus; macular edema

*Dopisni autor:

Petra Grubešić, dr. med.
Klinika za oftalmologiju,
Klinički bolnički centar Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: grubestic.petra@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

KATARAKTA I DIJABETES

Svjetska zdravstvena organizacija procjenjuje da će do 2025. godine katarakta biti uzrokom sljepoće u oko 40 milijuna ljudi¹. Operacija katarakte s fakoemulzifikacijom i ugradnjom intraokularne leće najizvođeniji je operativni zahvat u svijetu². S druge strane, šećerna bolest jedna je od najčešćih i najsmrtonosnijih kroničnih bolesti¹. Pacijenti sa šećernom bolesti imaju 2 do 5 puta veću incidenciju katarakte, kao i raniji nastanak u odnosu na zdravu populaciju^{2,3}. Tri studije koje su uključivale velik broj pacijenata „*The beaver dam eye study*“, „*The mountains eye study*“ i „*The visual impairment project*“ također su pokazale povećanu povezanost između šećerne bolesti i katarakte⁴⁻⁶. Jedan od najčešćih uzroka gubitka vidne oštine nakon nekomplikirane operacije katarakte je makularni edem, međutim, pacijenti sa šećernom bolesti su pod dodatnim rizikom za nastanak makularnog edema radi patofiziologije osnovne bolesti, kao i preoperativnih promjena makule. Pacijenti sa šećernom bolesti bi prije operacije katarakte trebali učiniti evaluaciju težine dijabetičke retinopatije, kao i optičku koherentnu tomografiju (OCT, engl. *optical coherence tomography*) makula oba oka. Također, u ranom postoperativnom periodu preporučuju se učestalije kontrole čak i kod blage dijabetičke retinopatije, kako bi se na vrijeme detektirao makularni edem te započelo pravodobno liječenje⁷.

UTJECAJ OPERACIJE KATARAKTE NA PROGRESIJU MAKULARNOG EDEMA KOD DIJABETIČARA

Operacija katarakte kod dijabetičara ima svoje otežavajuće okolnosti. Od povećane fragilnosti epitela rožnice, slabe midrijaze tijekom operacije do otpuštanja različitih medijatora upale koji dovode do oštećenja hematookularne barijere. Osim prostaglandina za koje se smatra da imaju vodeću ulogu, važni su i ostali medijatori, kao vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF, engl. *vascular endothelial growth factor*) i različiti proupalni citokini^{8,9}. Pacijenti s dijabetičkom retinopatijom imaju prisutnu subkliničku okularnu upalnu reakciju u prednjoj sobici i vitreusu, što se može dodatno pogoršati nakon operacije katarakte u vidu razvoja novog ili pogoršanja postojećeg makularnog edema⁹. Do-

datni rizični faktori koji su u korelaciji s razvojem makularnog edema kod dijabetičara su trajanje dijabetesa, razina glukoze, stupanj retinopatije i prisutnost postojećeg makularnog edem preoperativno. Kod pacijenata bez prisutnosti makularnog edema za vrijeme operacije katarakte, ako isti nastane postoperativno, ima veću tendenciju za spontanom rezolucijom. U slučajevima kada makularni edem perzistira, prije je riječ o prirodnom tijeku šećerne bolesti nego o operativnom zahvatu kao uzroku¹⁰.

Operacija katarakte s fakoemulzifikacijom i ugradnjom intraokularne leće najizvođeniji je operativni zahvat u svijetu. Jedan od najčešćih uzroka gubitka vidne oštine nakon nekomplikirane operacije katarakte je makularni edem.

POSTOPERATIVNI CISTOIDNI MAKULARNI EDEM

Cistoidni makularni edem (CME, engl. *cystoid macular edema*) nakon operacije katarakte je dobro poznat uzrok slabije vidne oštine postoperativno s incidencijom 1.17 % u operacija bez komplikacija kod zdrave populacije. Simptomi se obično povuku nakon 3 do 12 mjeseci, iako ponekad može zaostati permanentno oštećenje vida⁹.

CME postoperativno nastaje radi nakupljanja tekućine između vanjskog plexiformnog i unutarnjeg nuklearnog sloja retine. Uzrok je povećana perifoveolarna kapilarna permeabilnost, kao i slom hematookularne barijere¹⁰. Razlikujemo dvije forme CME-a; klinički i subklinički. Klinički CME dijagnosticira se biomikroskopom i povezan je s padom vidne oštine. Kod subkliničkog CME-a nemamo pad vidne oštine, ali se na fluoresceinskoj angiografiji vidi curenje iz perifoveolarnih dilatoranih kapilara. Dijabetička retinopatija primarno je mikroangioaptička bolest sa zahvaćanjem hematookularne barijere, zbog čega su pacijenti podložniji razvoju postoperativnog CME-a čak do 25 %^{2,9}. Relativni rizik za CME raste proporcionalno s težinom dijabetičke retinopatije, čime je zahvaćen sve veći broj malih krvnih žila koje su ili okludirane ili sklone curenju⁶. Također treba naglasiti da je studija koja je uključivala oko 81.000

pacijenata sa šećernom bolesti pokazala povećan rizik za razvoj CME-a postoperativno, čak i kada nema znakova dijabetičke retinopatije. Ipak, najveći rizik za razvoj CME-a imaju pacijenti s dijabetičkim makularnim edemom (DME, engl. *Diabetic macular edema*) prije operacije katarakte².

Iako je kod dijabetičara ponekad teško razlučiti cistoidni makularni edem od dijabetičkog makularnog edema nakon operacije katarakte, to je ključno kako bi se provelo pravilno liječenje.

DIJABETIČKI MAKULARNI EDEM

DME je najčešći uzročnik gubitka vida kod pacijenata s dijabetičkom retinopatijom i zahvaća oko 25 % pacijenata s dijabetičkom retinopatijom (DR, engl. *diabetic retinopathy*)¹¹. Kod DME-a, osim disfunkcije hematookularne barijere i kronične subkliničke upale, ulogu ima oksidativni stres uzrokovan hiperglikemijom, gubitak pericita, hipoksija, depoziti završnih produkata uznapredovale glikacije (AGE, engl. *advanced glycation end products*) te povećana koncentracija proupalnih citokina IL-6, IL-8 i IL-12 (IL, engl. *Interleukin*)⁹. Multicentrična studija koja je uključivala 19 centara demonstrirala je da je rizik za razvoj DME-a povezan s preoperativnom težinom retinopatije i to 1.0 % kod dijabetičara bez DR-a, 5.4 % kod blagog neproliferativnog DR-a, 10.00 % kod srednjeg neproliferativnog DR-a, 13.1 % kod teškog neproliferativnog DR-a i 14.9 % kod proliferativnog DR-a².

RAZLIKE IZMEĐU CISTOIDNOG MAKULARNOG EDEMA I DIJABETIČKOG EDEMA

Iako je kod dijabetičara ponekad teško razlučiti CME od DME-a nakon operacije katarakte, to je ključno kako bi se povelu pravilno liječenje, budući da je patogeneza bolesti drugačija. DME je povezan s nakupljanjem AGE-ova, aktivacijom protein-kinaze C, gubitkom pericita i staničnih poveznica, dok je kod CME-a naglasak na akutnoj i lokalnoj upalnoj reakciji s oslobađanjem proupalnih citokina, prostaglandina, proteaza. Munk i sur. opisali su OCT promjene po kojima se može

diferencirati DME od CME-a. Za CME je karakterističan visok omjer između centralne fovealne debljine i volumena retine, prisutnost subretinalne tekućine, deblji vanjski nuklearni sloj, ciste unutarnjeg nuklearnog sloja, nedostatak epiretinalnih membrana i prisutnost subretinalne tekućine. Kod DME-a imamo visok omjer debljine vanjskog nuklearnog i unutarnjeg nuklearnog sloja parafoveolarno, prisutnost mikroaneurizmi, tvrdih eksudata, cisti retinalnog živčanog sloja vlakana, nedostatak subretinalne tekućine i disrupciju fotoreceptora. Također, većina očiju s DME-om ima sačuvanu fovealnu depresiju⁹.

TERAPIJSKE OPCIJE

Za primjenu odgovarajuće terapije bitno je pravilno dijagnosticiranje jer moramo pomisliti na dvije moguće kliničke forme makularnog edema; prisutnost samo postoperativnog makularnog edema ili kombinaciju između postoperativnog makularnog edema i dijabetičkog makularnog edema¹². Kod svih pacijenata sa šećernom bolesti kao profilaksu za razvoj CME-a prije operacije katarakte trebali bi se dati topički nesteroidni antireumatici (NSAID, engl. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*)⁹. Učinkovitost NSAID-a kao profilakse postoperativnog makularnog edema kod dijabetičke retinopatije pokazale su dvije randomizirane, dvostruko maskirane studije kod kojih su samo 4.1 % očiju s DR-om koje su tretirane preoperativno NSAID-om razvile CME unutar 90 dana nakon operacije uspoređujući sa 16.1 % kontrolnih očiju koje nisu bile tretirane s NSAID-om. Korištenjem NSAID-a imamo i manju koncentraciju IL-12 u očnoj sobici, čime se smanjuje upalna komponenta bitna za razvoj makularnog edema. Metaanaliza četiri studije zaključila je da kombinacija topičkih kortikosteroida i NSAID-a dodatno reducira rizik za razvoj CME-a u pacijenata sa šećernom bolesti uspoređujući s upotrebom samo topičkih kortikosteroida. Budući da za sada ne postoji *zlatni standard* kojim bi se jasno mogla diferencirati razlika između CME-a i DME-a, tako je pristup liječenju individualiziran, iako bi osnova trebala biti kombinacija NSAID-a i kortikosteroida, pogotovo kad je prisutna dijabetička retinopatija. U slučaju kada imamo prisutnost klinički evidentnog DME-a, treba razmisliti o daljnjoj te-

rapiji ovisno o težini DME-a, statusu drugog oka i prisutnosti ostalih komorbiditeta. Kada su uzrok vidljive ektrafovealne mikroaneurizme može se napraviti fokalni makularni laserski zahvat, iako brojne studije zagovaraju intravitrealnu terapiju¹³. Studije koje su uspoređivale učinak intravitrealne terapije između Triamcinolona i anti-VEGF-a ordinirane za vrijeme operacije katarakte kod dijabetičara s makularnim edemom pokazale su da obje terapije imaju pozitivan utjecaj na vidnu oštrinu, no samo je Triamcinolon bio povezan s održanom redukcijom centralne debljine makule nakon 6 mjeseci¹¹.

„Prevention of macular edema after cataract surgery” je studija čiji je cilj uspostaviti algoritam liječenja baziran na dokazima postoperativnog CME-a kod pacijenata sa ili bez šećerne bolesti. Studija uključuje 13 kliničkih centara diljem Europe. Na kongresu Europskog udruženja kirurga katarakte i refraktivne kirurgije u Portugalu 2017. godine izneseni su zaključci da pacijenti koji su primili topički NSAID i kortikosteoid u kombinaciji s 40 mg subkonjuktivalnog Triamcinolona imaju najmanju šansu za razvoj zadebljanja makule nakon operacije katarakte. Za sada se čeka službena publikacija rezultata studije¹⁴.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol* 2012;96:614-8.
2. Alnagdy AA, Abouelkheir HY, El-Khouly SE, Tarshouby SM. Impact of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in prevention of macular edema following cataract surgery in diabetic patients. *Int J Ophthalmol* 2018;11:616-22.
3. Denniston KA, Chakravarthy U, Zhu H, Lee YA, Crabb D, Tufail A et al. The UK Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record (UK DR EMR) Users Group, Report 2: Real-world data for the impact of cataract surgery on diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2017;101:1673-8.
4. Klein BEK, Klein R, Wang Q, Moss SE. Older-onset diabetes and lens opacities. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 1995;2:49-55.
5. Rowe NG, Mitchell PG, Cumming RG, Wans JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2000;7:103-14.
6. Mukesh BN, Le A, Dimitrov PN, Ahmed S, Taylor HR, McCarty CA. Development of cataract and associated risk factors: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 2006;124:79-85.
7. Chen XY, Song WJ, Cai HY, Zhao L. Macular edema after cataract surgery in diabetic eyes evaluated by optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol* 2016;9:81-5.
8. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chow EY, Wong WT. Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:4290-6.
9. Yüksel B, Karti O, Kusbevi T. Topical nepafenac for prevention of post-cataractsurgery macular edema in diabetic patients: patient selection and perspectives. *Clinical Ophthalmology* 2017;11:2183-90.
10. Lim LL, Morrison JL, Constantinou M, Rogers S, Sandhu SS, Wickremasinghe SS et al. Diabetic Macular Edema at the time of Cataract Surgery trial: a prospective, randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus triamcinolone in patients with diabetic macular oedema at the time of cataract surgery – preliminary 6 month results. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44:233-42.
11. Furino C, Boscia F, Niro A, Giampoli E, Grassi MO, D'amico Ricci G et al. Combined Phacoemulsification and Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex®) in Diabetic Patients with Coexisting Cataract and Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol* 2017;2017:4896036.
12. Guo R, Yang X, Xie X. Visual Outcomes after Cataract Surgery in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *Ann Acad Med Singapore* 2017;46:447-51.
13. Steinle NC, Lampen S, Wykoff CC. The Intersection of Diabetes Mellitus and Cataract Surgery: Current State of Management. *Ophthalmology Retina* 2018;2:83-5.
14. Medić A, Jukić T, Matas A, Vukojević K, Sapunar A, Znaor L. Effect of preoperative topical diclofenac on intraocular interleukin-12 concentration and macular edema after cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: a randomized controlled trial. *Croat Med J* 2017;58:49-55.