

Zaburzenia powierzchni oka u chorych na cukrzycę

EWA MRUKWA-KOMINEK^{1,2}, MONIKA SARNAT,² ŁUKASZ DRZYŻGA²

Wprowadzenie

Cukrzyca jest jednym z najczęstszych zaburzeń metabolicznych, a w jej przebiegu występuje wiele powikłań ze strony różnych układów i narządów. Powikłaniami w obrębie narządu wzroku są: retinopatia cukrzycowa, zaćma, jaskra, porażenie nerwów okoruchowych, keratopatia i zaburzenia refrakcji. W dotychczasowych doniesieniach największą uwagę przywiązywano do takich zaburzeń, jak retinopatia cukrzycowa, zaćma i przewlekłe zapalenia powiek. Znacznie mniej badań poświęcono zaburzeniom powierzchni oka i filmu łzowego. Tymi problemami zainteresowano się bardziej w ostatnich dwóch dekadach.

Cukrzyca wraz z procesem starzenia stają się głównymi przyczynami uszkodzeń powierzchni oka, które ze względu na coraz częstsze występowanie stanowią poważny problem. Wielu chorych na cukrzycę zgłasza objawy typowe dla zespołu suchego oka, takie jak uczucie ciała obcego, zaburzenie ostrości wzroku, zaczerwienienie oraz suchość oczu. Objawy te są następstwem nieprawidłowości filmu łzowego oraz uszkodzenia tkanek wywołanym przez hiperglikemię.

Patomechanizm zaburzeń powierzchni oka w cukrzycy

Przyczyną zaburzeń powierzchni oka w cukrzycy może być uszkodzenie tkanek w wyniku zaburzeń metabolicznych, zaburzeń naczyniowych (mikroangiopatia cukrzycowa) i neuropatii, które prowadzą do rozwoju procesów zapalnych oraz degeneracji.

Mikroangiopatia cukrzycowa

W początkowym okresie hiperglikemia w płynie pozakomórkowym powoduje zaburzenia przepływu krwi oraz zwiększoną przepuszczalność naczyń. Zmniejsza się

wówczas aktywność substancji rozszerzających naczynia, takich jak tlenek azotu (NO), zwiększa natomiast aktywność substancji kurczących naczynia, takich jak angiotensyna II i endotelina 1 [1]. Ważnym następstwem stresu oksydacyjnego i hiperglikemii obserwowanym w przebiegu cukrzycy jest powstawanie związków w wyniku reakcji chemicznej glukozy z białkami. Związki te, zwane zaawansowanymi końcowymi produktami glikacji (advanced glycation end-products, AGE), mogą się gromadzić i modyfikować strukturę macierzy białkowej wielu różnych tkanek, a także aktywować cytokiny prozapalne powodujące uszkodzenia komórek w naczyniach krwionośnych, siatkówce, soczewce i gruczole łzowym [2-3]. AGE mogą sprzyjać wzmożonej produkcji czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF), który także zwiększa przepuszczalność ścian naczyń, co sprawia, że białka przedostają się do płynu pozakomórkowego [4]. Z czasem w wyniku zaprogramowanej śmierci komórek dochodzi do utraty komórek drobnych naczyń i zamknięcia ich światła. Zamykaniu się naczyń sprzyja nadprodukcja macierzy pozakomórkowej wywołana przez transformujący czynnik wzrostu β (transforming growth factor β , TGF β). Ponadto hiperglikemia przyczynia się do zmniejszenia produkcji czynników troficznych dla nabłonka oraz komórek nerwowych. Opisane zmiany prowadzą do rozwoju obrzęku, niedokrwienia, neowaskularyzacji w wyniku niedotlenienia oraz wieloogniskowego aksonalnego zwyrodnienia nerwów obwodowych.

Hiperglikemia, AGE oraz stres oksydacyjny mogą również aktywować jądrowy czynnik transkrypcyjny NF- κ B. Białko to powoduje transkrypcję genów warunkujących odpowiedź komórkową na określone czynniki zapalne. Sprzyja

¹Klinika Okulistyki
Katedry Okulistyki
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
w Katowicach

²Samodzielny Publiczny
Szpital Kliniczny nr 5
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
w Katowicach

Kierownik
Prof. dr hab. n. med.
Wanda Romaniuk

Adres do korespondencji:
Dr hab. n. med.
Ewa Mrukwa-Kominek,
emrowka@
poczta.onet.pl

Tabela 1. Przyczyny zaburzeń filmu łzowego w przebiegu cukrzycy

Składowa filmu łzowego	Przyczyny zaburzeń
Warstwa wodna	Uszkodzenie gruczołu łzowego w następstwie mikroangiopatii cukrzycowej Zniesienie odruchu wydzielania łez wywołane osłabieniem czucia rogówkowego w następstwie uszkodzenia włókien nerwowych rogówki
Warstwa śluzowa	Zanik i metaplasja komórek kubkowych ograniczające wytwarzanie mucyny
Warstwa tłuszczowa	Zaburzenie czucia rogówkowego sprawia, że mruganie staje się rzadsze, co uniemożliwia prawidłowe rozprowadzanie warstwy lipidowej Zaburzenia jakościowe pozostałych składników łez mogą utrudniać prawidłowe przyleganie fosfolipidów do warstwy wodnisto-śluzowej



Rycina 1. Rogówka chorego na cukrzycę, u którego występują zaburzenia wydzielania łez i przewlekła keratoepiteliopatia.

to powstawaniu czynnika martwicy nowotworu (tumor necrosis factor α , TNF α) oraz interleukiny 1 β (IL-1 β), a utrzymywanie się zmian może doprowadzić do uszkodzenia tkanek i zaburzenia czynności narządów [5].

Czucie rogówkowe

U chorych na cukrzycę w wyniku bezpośredniego oddziaływania hiperglikemii lub uszkodzenia drobnych naczyń krwionośnych dochodzi do niszczenia włókien nerwowych rogówki – aferentnej drogi w odruchu wydzielania łez. Hamuje to mechanizm sprzężenia zwrot-

nego kontrolujący czynność wydzielniczą gruczołów łzowych. Osłabienie czucia rogówkowego doprowadza do osłabienia odruchu wydzielania łez. Narzędziem, które wykorzystano do obrazowania uszkodzenia włókien nerwowych rogówki, była mikroskopia konfokalna [6]. Badanie przeprowadzone przez Kinoshitę ukazuje, że czucie rogówkowe jest osłabione podczas faz hiperglikemii, co jest spowodowane zmniejszeniem uwodnienia rogówki [7].

Zaburzenia filmu łzowego w cukrzycy

Zaburzenia filmu łzowego w przebiegu cukrzycy dotyczą wszystkich jego składowych: wodnej, śluzowej i tłuszczowej. W tabeli 1 przedstawiono przyczyny zaburzeń poszczególnych składowych.

Kolejnymi przyczynami zaburzeń filmu łzowego bywają zwiększona osmolarność filmu łzowego oraz wywołane hiperglikemią zwiększenie stężeń cytokin prozapalnych, takich jak TNF α i IL-1 β . Ponadto utrata prawidłowej funkcji łez może być działaniem niepożądanym różnych leków stosowanych przez chorego na cukrzycę miejscowo i ogólnie. Udowodniono też, że skład białek w filmie łzowym chorych na cukrzycę różni się od składu białek u osób zdrowych [8]. Zmiany korelowały z zaawansowaniem cukrzycy. Im dłużej trwała choroba, tym bardziej różnorodny był skład białek, a nawet pojawiały się białka niewystępujące u osób zdrowych.

Keratoepiteliopatia

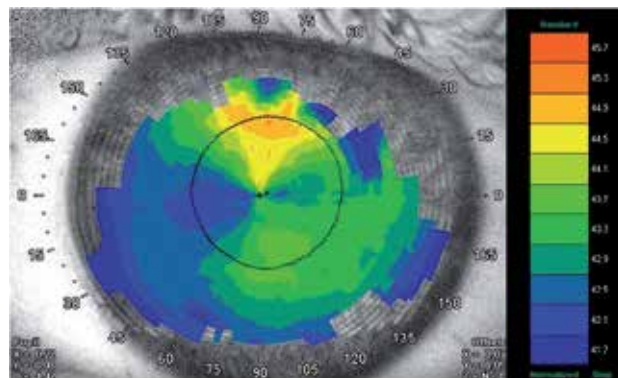
Uszkodzenie rogówki w cukrzycy jest skutkiem jakościowych i ilościowych zaburzeń wydzielania łez, osłabionego czucia rogówkowego oraz zmniejszonej adhezji regenerujących się komórek nabłonka (ryc. 1). Stwierdzono, że suche zapalenie rogówki i spojówek jest znacznie częstsze u chorych na cukrzycę, którzy używają więcej preparatów nawilżających niż osoby z populacji ogólnej, co świadczy o niedostatecznej kontroli glikemii [9]. W jednym z badań 57% chorych na cukrzycę typu 1 i aż 70% chorych na cukrzycę typu 2 zgłaszało dolegliwości spowodowane suchym zapaleniem rogówki i spojówek [10]. Warto podkreślić, że u niektórych chorych na cukrzycę wrażliwość rogówki jest osłabiona i nie odczuwają oni potrzeby stosowania tzw. preparatów sztucznych łez, co prowadzi do dalszych zaburzeń (ryc. 2). W tabeli 2 wymieniono najczęstsze powikłania rogówkowe obserwowane u chorych na cukrzycę.

Tabela 2. Powikłania rogówkowe w przebiegu cukrzycy

Zwiększona podatność na uszkodzenia komórek śródbłonka
Obrzęk mikrotorbielowaty
Powierzchnowa keratopatia punktowata
Trwałe uszkodzenia nabłonka
Nawracające nadżerki nabłonka
Opóźnienie procesów gojenia
Oslabione czucie rogówkowe
Neurotroficzne owrzodzenia rogówki
Zespół suchego oka
Keratitis filamentosa
Pofałdowania błony Descemeta

Leczenie

Wczesne ustalenie rozpoznania zespołu suchego oka u chorego na cukrzycę jest bardzo ważne, umożliwia bowiem rozpoczęcie leczenia we wczesnym okresie zaawansowania zmian. Postępowanie polega na kontroli glikemii i zwalczaniu istniejących zaburzeń preparatami sztucznych łez. Proponowane są nowe metody leczenia chorób po-



Rycina 2. Zmiany powierzchni rogówki w przebiegu cukrzycy występujące jako nieborność nieregularna uwidocznione w topografii rogówki.

wierzchni oka, uwzględniające patomechanizm zaburzeń występujących w przebiegu cukrzycy. Należą do nich preparaty anti-AGE, inhibitory reduktazy aldolazy, antyoksydanty – witamina C i E [11], IGF-1 oraz substancja P, kwas acetylosalicylowy (hamowanie kaskady sygnału NF- κ B) [12] oraz agoniści PPAR- γ (hamowanie produkcji IL-1 β) [13]. Wszystkie te metody są jednak na etapie badań doświadczalnych.

Podsumowanie

Dolegliwości składające się na zespół suchego oka występują u chorych na cukrzycę częściej niż w populacji osób zdrowych. Patomechanizm tych zaburzeń jest wieloczynnikowy. Autorzy wielu badań opisywali zaburzenia strukturalne, metaboliczne i czynnościowe spojówki i rogówki, które mogą odpowiadać za objawy kliniczne powikłań rogówkowych cukrzycy. Keratoconjunctivitis sicca może prowadzić do zaburzeń widzenia, powstawania blizn rogówki, a nawet jej perforacji wtórnie do zapalenia bakteryjnego. Zachowanie prawidłowej czynności powierzchni oka i przeciwdziałanie powikłaniom wymaga zatem leczenia chorych już w okresie wczesnych uszkodzeń oka. Niezwykle ważne jest też utrzymywanie prawidłowych wartości glikemii.

Piśmiennictwo

- 1 Alves M, Carvalheira J, Modulo C, Rocha E. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71:96-103.
- 2 Alves M, Calegari V, Cunha D, et al. Increased expression of advanced glycation end-products and their receptor, and activation of nuclear factor kappa-B in lacrimal glands of diabetic rats. *Diabetologia* 2005; 48:2675-2681.
- 3 Vlassara H, Bucala R, Striker L. Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest* 1994;70:138-151.
- 4 Stepieni-Wyrobiec O, Wyrobiec G, Rokicki W, Harabin-Słowińska M. Naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonka (VEGF) – regulator angiogenezy. *Ann Acad Med Siles* 2007;61:152-160.
- 5 Bierhaus A, Schiekofer S, Schwaninger M, et al. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB. *Diabetes* 2001;50:2792-2808.
- 6 Morishige N, Komatsubara T, Chikama T, Nishida T. Direct observation of corneal nerve fibers in neurotrophic keratopathy by confocal biomicroscopy. *Lancet* 1999;254:1613-1614.
- 7 Kinoshita S, Kiorpes T, Friend J, Thoft R. Goblet cell density in ocular surface disease. A better indicator than tear mucin. *Arch Ophthalmol* 1983;101:1284-1287.
- 8 Grus F, Sabuncuo P, Dick H, et al. Changes in the tear proteins of diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2002;2:4.
- 9 Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139:498-503.
- 10 Seifart U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologe* 1994;91:235-239.
- 11 Peponis V, Paphanasiou M, Kapranou A, et al. Protective role of oral antioxidant supplementation in ocular surface of diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1369-1373.
- 12 Yin M, Yamamoto Y, Gaynor R. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta. *Nature* 1998;396:77-80.
- 13 Beauregard C, Brandt P. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists inhibit interleukin-1beta-mediated nitric oxide production in cultured lacrimal gland acinar cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003; 19:579-587.