

Øjenkomplikationer ved type 2-diabetes

Toke Bek

Diabetes mellitus er en forstyrrelse i det intermediære stofskifte, som medfører skader på organismens blodkar og derved påvirker alle kroppens organer. I øjet kan diabetes mellitus føre til en række komplikationer, som normalt ikke er genstand for så stor medicinsk opmærksomhed [1]. Der kan således opstå akutte monopareser af øjenmusklerne med dobbeltsyn til følge, som dog forsvinder spontant inden for et par uger. Den generaliserede autonome neuropati kan også resultere i nedsat pupilmotilitet, hvilket imidlertid ikke påvirker synsfunktionen. Patienter med diabetes mellitus oplever endvidere ofte refraktionsændringer med periodevis sløret syn i forbindelse med svingninger i blodsukkeret, men disse symptomer forsvinder, når blodsukkeret stabiliseres. Endelig udvikler patienter med diabetes mellitus katarakt mange år tidligere end baggrundsbefolkningen, men denne tilstand kan i de fleste tilfælde opereres ukompliceret.

DIABETISK RETINOPATI

Den store opmærksomhed er rettet mod diabetisk retinopati, som er skader, der udvikles på øjets nethinde sekundært til diabetes mellitus [2]. Nethinden er udviklingsmæssigt en fremskudt hjernedel, hvis neuronale komponenter ikke kan regenerere, når de er gået til grunde, hvorfor skadelige påvirkninger fører til irreversible skader på synsfunktionen. Tilstanden er i de tidlige stadier karakteriseret ved retinal hyperperfusion, meget analogt til de ændringer, der sker i nyrens blodgennemstrømning ved diabetes. Kombinationen af strukturelle ændringer i kapillærerne og den øgede perfusion fører til dannelse af mikroaneurismatiske udvidelser på kapillærerne, og belastningen af disse fører til dannelse af småblødninger, nedbrydning af blod-nethinde-barrieren, eksudatudfældninger og nethindeødem.

Disse tidlige forandringer kan udvikle sig til to synstruende komplikationer. Den ene komplikation, diabetisk makulopati, er en fortsættelse af den patologiske hyperperfusion i nethindens centrale områder, hvor eksudater og ødem breder sig og truer centralsynet. Den anden komplikation, proliferativ diabetisk retinopati (PDR), skyldes okklusion af kapillærerne i nethindens periferi. Den heraf følgende iskæmi og hypoksi fører til frigørelse af vækstfaktorer, som diffunderer til den nærmeste retinale venole

med et angiogent potentiale, hvorfra der prolifererer nye blodkar til erstatning for de okkluderede kar. Da nydannede kar ikke kan bane sig vej i nethindens væv i det fuldt differentierede organ, vil væksten i stedet foregå frem langs den hyaloidmembran, som afgrænser nethinden fra øjets glaslegeme. Dette fører til spontane blødninger i glaslegemet og traktion på nethinden fra bindevæv omkring de nydannede blodkar.

RETINOPATI OG DIABETESTYPE

Der antages ikke at være nogen principiel forskel i patofysiologien ved diabetisk retinopati hos patienter med type 1- (T1D) og type 2-diabetes (T2D), men forekomsten og udviklingsmønsteret ved de to diabetestyper er forskelligt. Ved T2D har ca. en tredjedel af patienterne allerede retinopati på diagnosetidspunktet, men kun hos 5-10% af det samlede antal patienter udvikles der synstruende forandringer, og risikoen herfor er uafhængig af diabetesvarigheden [3]. En større hyppighed af diabetisk makulopati og en lavere forekomst af PDR hos patienter med T2D end hos patienter med T1D har været foreslået at skyldes forskellen i alder mellem de to populationer med diabetes [4], men kan også skyldes forskelle i den metaboliske forstyrrelse ved de to diabetestyper. Således er T1D karakteriseret af insulinmangel og T2D af in-

STATUSARTIKEL

Øjenafdelingen,
Aarhus Universitets-
hospital



Fundusfotografi af højre øjes nethinde hos patient med type 2-diabetes og diabetisk makulopati med blødninger og eksudater.

sulinresistens med øget plasmainsulinkoncentration, hvilket kan tænkes at have en betydning for retinopatiudviklingen.

FOREBYGGELSE OG OPSPORING AF SYNSTRUENDE RETINOPATI VED TYPE 2-DIABETES

Det er veldokumenteret, at en stram regulering af blodsukker og blodtryk ved T2D kan reducere risikoen for synstab [5, 6], men de tidlige forandringer udvikles langt fra det skarpe syn, hvorfor patienten ikke mærker sygdomsudviklingen selv. Derfor skal forandringerne opspores med screening, som omfatter en måling af synsstyrken og en undersøgelse af fundusbaggrunden, fortrinsvis med fotografering [7].

En tilrettelæggelse af et screeningprogram kræver, at populationen med diabetes er veldefineret, hvilket er en udfordring, da en stor del af populationen med T2D ikke har fået stillet diagnosen. I et europæisk studium med dansk deltagelse fra de tidligere Århus og Københavns Amter blandt patienter i almen praksis med hidtil udiagnosticeret diabetes mellitus blev der fundet en meget lav forekomst af retinopati af enhver sværhedsgrad, og ingen af patienterne havde synstruende retinopati [8]. Det betyder, at man med en indsats, som er rettet mod screening af de patienter, som har fået stillet T2D-diagnosen, kan forvente at kunne opspore de patienter, der har synstruende retinopati.

Selvom screeningpopulation således i princippet er veldefineret, er der problemer med at udmønte den eksisterende viden om screening i praksis. Det er paradoksalt, at man i et land som USA, der har stået for de store normsættende undersøgelser, hvor man har dokumenteret fordelene ved screening for diabe-

tisk retinopati, ikke kan udnytte denne viden, da screening ikke er tilgængelig for den store del af befolkningen, der står uden for sundhedsvæsenet. Men selv i lande som Danmark er der udfordringer. Dette dokumenteres bl.a. af undersøgelser, som har vist, at patienter med ikkeopdaget synstruende retinopati overvejende er patienter, der har T2D med diabetisk makulopati [9]. Den manglende opsporing af disse patienter kan skyldes, at patientens mulighed for at deltage i screeningsprogrammet hæmmes af andre udfordringer end risikoen for blindhed, f.eks. begrænsninger som følge af diabetesrelaterede senkomplikationer i andre organsystemer eller helbredsmæssige og sociale forhold, der er knyttet til alderen [10].

Udfordringen ved screening for diabetisk retinopati er at tilrettelægge intervallerne mellem screeningsundersøgelserne så konservativt, at patienter med hurtig sygdomsudvikling vil blive opdaget, inden forandringerne er blevet synstruende. Det betyder dermed også, at der vil være en stor gruppe af patienter, hvor screeningundersøgelsen ikke har nogen konsekvens, fordi sygdommen ikke har udviklet sig siden sidste kontrol. For at nuancere anbefalingerne til kontrolintervallet har man fundet, at patienter med sen diabetesdebut og begrænset metabolisk forstyrrelse kan nøjes med et screeninginterval på helt op til fire år [11, 12]. Omvendt findes der også patienter, som har stor risiko for progression, og som har behov for hyppige kontroller. Flere nyere modeller til optimering af kontrolintervallet inkluderer derfor individuelle risikofaktorer hos patienten i vurderingen [13, 14]. Derved kan kontrolintervallet øges betydeligt, men individuelle intervaller kan være svære at huske for såvel patienten som lægen og kan give praktiske udfordringer, hvis de ikke er synkroniseret med de øvrige kontroller, som patienten med diabetes skal have foretaget rutinemæssigt. Kvaliteten af screeningindsatsen for diabetisk retinopati i Danmark kan fremover forventes at kunne drage nytte af den øgede opmærksomhed, der er kommet, dels ved at området er omfattet af det Nationale Indikatorprojekt (NIP) for diabetes [15], og dels ved oprettelsen af en dansk national database for diabetisk retinopati [16].

BEHANDLING AF DIABETISK RETINOPATI

Prospektive randomiserede studier har vist, at såvel diabetisk makulopati som proliferativ diabetisk retinopati kan behandles effektivt med retinal fotokoagulation [17, 18]. Synsprognosen afhænger af retinopatens sværhedsgrad på det tidspunkt, hvor behandlingen indledes [19], og ved PDR afhænger synsprognosen endvidere af synsstyrken og patientens alder, således at jo ældre man er, og jo bedre



FAKTABOKS

Diabetes mellitus påvirker alle dele af øjet, men det er de skader, der kan opstå på øjets nethinde, diabetisk retinopati, som fører til irreversibelt synstab.

Der antages ikke at være nogen principiel forskel i patofysiologien ved diabetisk retinopati hos patienter med type 1- og type 2-diabetes, men forekomsten og udviklingsmønstret af retinopati ved de to diabetestyper er forskellige.

Ved type 2-diabetes mellitus er risikoen for udvikling af synstruende retinopati uafhængig af diabetesvarigheden. Ca. en tredjedel af patienterne har retinopati på diagnosetidspunktet, og 5-10% får behandlingskrævende retinopati.

Det er et væsentligt sundhedsproblem, at ikke alle tilfælde med synstruende diabetisk retinopati opspores og behandles. Det gælder særligt hos patienter med type 2-diabetes og diabetisk makulopati. Det Nationale Indikator Projekt for diabetes og den landsdækkende database for diabetisk retinopati forventes imidlertid at kunne bedre denne situation.

Ny medicinsk behandling, herunder særligt angiostatisk behandling med *vascular endothelial growth factor*-hæmmer, forventes fremover at kunne reducere forekomsten af synsnedsættelse som følge af diabetisk retinopati hos de patienter, der ikke har gavn af den nuværende behandling med retinal fotokoagulation.

synsstyrken er ved behandlingens begyndelse, des større er risikoen for, at synet reduceres af behandlingen [19]. Denne sammenhæng har særlig betydning for patienter med T2D, da disse ofte tilhører den ældre aldersgruppe. Selvom retinal fotokoagulation er effektiv, har behandlingen imidlertid også bivirkninger i form af synssløring, indsnævring af synsfeltet og reduceret nattesyn [20].

For at forbedre behandlingen af diabetisk retinopati arbejdes der derfor med udvikling af ny medicin, som ikke er forbundet med de bivirkninger, der følger af en destruktion af nethinden med fotokoagulation. I et nyligt publiceret randomiseret multicenterinterventionsstudium med anvendelse af angiotensin II-receptor-antagonisten candesartan cilexetil til diabetisk retinopati ved T2D påviste man, at selvom behandlingen medfører regression af tidlige retinopatiforandringer, så kan progression af retinopati ikke forhindres, og stoffet er derfor ikke blevet en del af det terapeutiske armamentarium ved diabetisk retinopati [21]. En anden farmakologisk tilgang har været peroral behandling med proteinkinase C-beta-blokkeren ruboxistaurin, som virker specifikt på metabolismen i bl.a. nethindens celler, og som tyder på at kunne bedre synsstyrken ved diabetisk retinopati. Virkningsmekanismen er imidlertid uvis, da der ikke har kunnet konstateres en samtidig bedring af den diabetiske retinopati [22]. Endelig har man i nyere danske undersøgelser påvist en mulig effekt af øjendråber, der indeholder prostaglandin F₂-alfa-analogen latanoprost på patologisk dilaterede retinale arterioler [23]. Potentialet ved denne behandling er imidlertid ikke afprøvet i længerevarende studier eller hos patienter med T2D. Forsøg på behandling af en inflammatorisk komponent ved diabetisk retinopati med intravitreale steroider har heller ikke været entydigt positive, da behandlingseffekten er forbigående og medfører risiko for bivirkninger i form af katarakt og glaukom [24].

Det store gennembrud i medicinsk behandling af diabetisk retinopati har imidlertid været introduktionen af stoffer, som hæmmer virkningen af *vascular endothelial growth factor* (VEGF), som dels har en antiproliferativ effekt på karyndannelser, dels kan reducere retinalt ødem ved at blokere effekten af VEGF på den vaskulære permeabilitet [25, 26]. Behandlingen har i nogle år været anvendt til aldersrelateret makuladegeneration, men er inden for det seneste år godkendt i Danmark til behandling ved diabetisk retinopati. Behandlingen foretages på udvalgte øjenafdelinger efter nationale retningslinjer, og aktiviteten registreres i en landsdækkende database. VEGF-hæmmeren administreres som intravitreal injektion med ned til en måneds mellemrum. Da komplikationsrisi-

koen kumuleres, er behandlingen ikke attraktiv, når man kan forvente, at den skal strække sig over en længere årrække. Den er derfor forbeholdt tilfælde, hvor den konventionelle behandling med laserstråler har vist sig ikke at være tilstrækkelig. Der er igangsat en række udviklingsprojekter, som er rettet mod en forbedring af behandlingen dels ved at introducere farmakologiske præparationer til intravitreal administration, som skal indgives med længere mellemrum, dels ved udvikling af anti-VEGF til administration som øjendråber. Medicinsk behandling af diabetisk retinopati, herunder med VEGF-hæmmere, kan derfor forventes at udvikle sig meget i de kommende år med en forøgelse af de terapeutiske muligheder med færre bivirkninger til følge.

KONKLUSION

Selvom forekomsten af diabetisk retinopati ved T2D er stigende, og risikoen for udvikling af synstruende forandringer er mere uforudsigelig end ved T1D, så har det øgede fokus på forebyggelse og opsporing af diabetisk retinopati givet gode forudsætninger for, at man i fremtiden kan reducere hyppigheden af synstruende diabetisk retinopati ved T2D væsentligt. Samtidig har udviklingen af nye medicinske behandlingstilbud øget mulighederne for at undgå, at sygdommen medfører synstab. Forebyggelse og behandling af synstruende øjenforandringer ved T2D ser således ud til at kunne blive en succeshistorie, hvor vi i Danmark er kommet vel over indledningen, men hvor vi endnu mangler at få udviklet fortællingen og afrundet plottet.

KORRESPONDANCE: *Toke Bek*, Øjenafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: toke.bek@mail.tele.dk

ANTAGET: 23. juli 2012

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Bek T. Diabetic retinopathy. I: Belfiore F, Mogensen CE, red. New concepts in diabetes and its treatment. Basel: Karger, 2000: 135-51.
2. Kristensen JK, Bek T. Type 2-diabetes og diabetisk retinopati. Månedsskr Prakt Lægegern 2010;88:623-7.
3. Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV). Type 2-diabetes. Medicinsk Teknologivurdering af screening, diagnostik og behandling. Medicinsk Teknologivurdering 2003;5:258-96.
4. Ono R, Kakehashi A, Yamagami H et al. Prospective assessment of proliferative diabetic retinopathy with observations of posterior vitreous detachment. Int Ophthalmol 2005;26:15-9.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). Lancet 1998;352:837-53.
6. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus (UKPDS69). Arch Ophthalmol 2004;122:1631-40.
7. Stefánsson E, Bek T, Porta M et al. Screening and prevention of diabetic blindness. Acta Ophthalmol 2000;78:374-85.
8. Bek T, Lund-Andersen H, Sandbæk A et al. The prevalence of diabetic retinopathy in a Danish population with unknown diagnosis of type 2 diabetes. Acta Ophthalmol 2009;87:270-4.
9. Hove M, Kristensen JK, Lauritzen T et al. The prevalence of retinopathy in type 2 diabetic patients in an unselected population from Århus county, Denmark. Acta Ophthalmol 2004;82:443-8.
10. Jeppesen P, Bek T. The occurrence and causes of blindness in diabetic patients in Århus county of Denmark 1993-2002. Acta Ophthalmol 2004;82:526-30.

11. Hansson-Lundblad C, Agardh E et al. Retinal examination intervals in diabetic patients on diet treatment only. *Acta Ophthalmol* 1997;75:244-8.
12. Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care* 2011;34:1318-9.
13. Mehlsen J, Erlandsen M, Poulsen PL et al. Individualized prediction of the screening interval for diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2010 6. apr (epub ahead of print).
14. Aspelund T, Thórisdóttir O, Olafsdóttir E et al. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2011;54:2525-32.
15. www.nip.dk/forside/aktuelt/diabetes
16. DiaBase årsrapport 2010. www.regionh.dk/NR/rdonlyres/E7F6715E-1CD3-4A3B-B1EB-4FBB9F53CE14/0/DiaBase_aarsrapport_2010_med_endelige_revisions_paaetegning.pdf
17. Diabetic retinopathy study research group: photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of diabetic retinopathy study (DRS) findings. DRS Report. 1981;88:583-600.
18. Early treatment for Diabetic Retinopathy Study Group (ETDRSG). Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology* 1991;98:823-33.
19. Bek T, Kjaergaard J. The prognostic value of post-treatment retinopathy after panretinal laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:538-42.
20. Löwestam-Adrian M, Agardh E. Photocoagulation of diabetic macular oedema complications and visual outcome. *Acta Ophthalmol* 2000;78:667-71.
21. Sjølie AK, Klein R, Porta M et al. DIRECT Programme Study Group. Effect of Can-desartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Project 2): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385-93.
22. Aiello LP, Vignati L, Sheethz MJ et al. PKC-DRS and PKC-DRS2 Study Groups. Oral protein kinase C beta inhibition using ruboxistaurin: efficacy, safety, and causes of vision loss among 813 patients (1,392 eyes) with diabetic retinopathy in Protein Kinase C beta Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study and the Protein Kinase C beta Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study 2. *Retina* 2011;31:2084-94.
23. Tilma KK, Bek T. Topical treatment for 1 week with latanoprost but not diclofenac reduces the diameter of dilated retinal arterioles in patients with type 1 diabetes mellitus and mild retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2011 (5. jul epub ahead of print).
24. Bressler NM, Edwards AR, Beck RW et al. Diabetic Clinical Research Network. Exploratory analysis of diabetic retinopathy progression through 3 years in a randomized clinical trial that compares intravitreal triamcinolone acetonide with focal/grid photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1566-71.
25. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS et al, READ-2 Study Group. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the Macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009;116:2175-81.
26. The ACCORD Study Group and the ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-44.

Nyresygdom ved type 2-diabetes

Frederik Persson¹ & Peter Rossing^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Steno Diabetes Center, Gentofte
2) Health, Aarhus Universitet

Nyresygdom ved type 2-diabetes er en væsentlig årsag til øget morbiditet og mortalitet. Overdødelighed ved diabetes ses således hovedsageligt hos patienter, der har mikroalbuminuri (urin-albumin-kreatinin-ratio: 30-300 mg/g) eller makroalbuminuri (> 300 mg/g), og skyldes ikke kun nyresvigt, men i høj grad også kardiovaskulære hændelser. Diabetisk nefropati er den almindeligste årsag til kronisk nyresvigt, *end stage renal disease* (ESRD), i Europa, Japan og USA, hvor 25-45% af alle patienter i dialyse er patienter med diabetes, og mange steder er patienter med type 2-diabetes dominerende, selvom de fleste dør af hjertesygdom, inden de får behov for dialyse.

Vedvarende makroalbuminuri er kendetegnende for diabetisk nefropati, som kan diagnosticeres klinisk, hvis følgende kriterier er opfyldt: tilstedeværelsen af diabetisk retinopati og fravær af tegn på anden nyresygdom [1].

PATOLOGI

Mange konkurrerende faktorer, der hyppigt forekommer ved type 2-diabetes, kan bidrage til patologien bag nefropati. Foruden klassisk diabetisk nefropati med glomerulopati kan nedsat nyrefunktion hos disse patienter være en konsekvens af hypertensiv nefrosklerose, hyperlipidæmisk renal vaskulær aterosklerose, renal hypoperfusion betinget af hjertesvigt eller en kombination af disse. Ved makroalbuminuri hos patienter, der har type 2-diabetes uden retinopati, skal andre nyresygdomme overvejes.

PRAEVALENS OG INCIDENS

Den samlede forekomst af mikro- og makroalbuminuri er på 30-35%. Omkring 3% af patienterne med nydiagnosticeret type 2-diabetes har nefropati. Derefter stiger incidensen og er højest hos patienter, der har haft diabetes i 10-20 år (3% pr. år). Risikoen for udvikling af diabetisk nefropati hos en normoalbuminurisk patient med en diabetesvarighed > 30 år er reduceret.



TABEL 1

Definitioner på urinalbuminudskillelse. Screening for diabetisk nyresygdom: På grund af en dag til dag-variation på 30-40% skal mindst to af tre prøver være forhøjet, for at man kan stille diagnosen mikroalbuminuri/klinisk albuminuri (nefropati).

Kategori	Spoturin* (mg/g kreatinin)	Døgnsopsamling (mg/døgn)	Opsamling over tid ekskl. naturin (µg/min)
Normal	< 30	< 30	< 20
Mikroalbuminuri	30-300	30-299	20-199
Klinisk albuminuri	≥ 300	≥ 300	≥ 200

a) Morgenurin anbefales på grund af mindst dag til dag-variation.