

A chorioidea vastagságának változása diabetes mellitusos betegekben

Ph.D. tézis
Dr. Horváth Hajnalka

Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola
Operatív Orvostudományi Tagozat



Témavezető: Szabóné Dr. Ecsedy Mónika, Ph.D., egyetemi adjunktus

Hivatalos bírálók:

Dr. Barcsay György, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Varsányi Balázs, Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Resch Miklós Dénes, Ph.D., egyetemi docens

Tagok: Dr. Kránitz Kinga, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Pluzsik Milán Tamás, Ph.D., adjunktus

Budapest, 2025

1. Bevezetés

Az optikai koherencia tomográfia (OCT) 1990-es években történő bevezetése a szemfenéki diagnosztika új mérföldkövét jelentette azáltal, hogy az in vivo, non-invazív módon készített fénymikroszkópos feloldóképességű keresztmetszeti képek segítségével a retina szerkezete vizsgálhatóvá vált. Az elmúlt években az optikai koherencia tomográfia újgenerációs modelljeinek a megjelenésével lehetőség nyílt a retina mellett a chorioidea és a látóidegfő mélyebb rétegeinek, háromdimenziós szerkezetének pontosabb vizualizálhatóságára, elemzésére is. A spectral domain (SD-) OCT új fejlesztése a kiterjesztett mélységi képalkotás (EDI) software, valamint a legújabb, harmadik generációs swept source (SS-) OCT technológia jobb penetrációs képességet jelent a korábbi készülékekkel összehasonlítva. A jobb áthatolóképességnek köszönhetően a látóidegfő, a vitreum, a retina, a chorioidea és a sclera egyidejűleg ábrázolható, elemezhető.

A diabeteses retinopathia (DR) a megelőzhető vakság vezető okai közé tartozik a munkaképes felnőtt populációban világszerte, köztük hazánkban is. Diabetesben a látáscsökkenés elsősorban a retina károsodásához köthető. Az utóbbi években számos tanulmányban leírták a diabeteses chorioidea egyidejű elváltozásait is. Szövettani vizsgálatok során kimutattak chorioidealis elváltozásokat cukorbetegekben a diabeteses retinopathia klinikai tünetei nélkül (elzáródások a choriocapillarisokban, a chorioidealis erek bazálmembránjának megvastagodásai, megnövekedett tortuositas, fokális vascularis dilatatók, microaneurysmák), felvetve ezáltal a chorioidea szerepét a diabeteses retinopathia későbbi patogenezisében. Hisztopatológiai és klinikai vizsgálatok eredményei igazolták, hogy számos chorioidealis keringési rendellenesség a DR patológiai változásai előtt megjelenhet. A chorioidea elhelyezkedéséből adódóan vizsgálata sokáig nehézségkebe

ütközött. Mind ez idáig a chorioidea elemzéséhez indocianinzöld-angiográfia, lézeres áramlásmérés (flowmetria) és ultrahang-technológia állt rendelkezésre, mely módszerek segítségével a chorioidealis erek és az áramlás rendellenességei vizsgálhatók, azonban egyik technika sem alkalmas pontos keresztmetszeti információ jellemzésére. A chorioidea háromdimenziós szerkezetének, rétegeinek elemzésére az optikai koherencia tomográfia újgenerációs modelljei segítségével vált lehetőség. Ezen vizsgálómódszerek segítségével a DR patogenezisének egyes olyan részletei is feltárulhatnak, melyek segítségével a látásromlást okozó szövődmények kialakulására fokozott rizikójú betegek hamarabb felismerhetővé/kezelhetővé válhatnak.

A DR kialakulását és progresszióját különböző metabolikus és környezeti tényezők befolyásolják. Az elmúlt években számos vizsgálat kimutatta, hogy a genetikai tényezők szintén fontos szerepet játszhatnak a DR patogenezisében. A stromasejt eredetű faktor 1 (SDF-1) egy aktív kemokin, amely mobilizálja az endothelialis progenitor sejteket. Állatkísérletes és klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az SDF-1 jelentős szerepet játszik a diabetes mellitus (DM) mikro- és makrovaszkuláris szövődményeiben. Igazolták szerepét a proliferatív diabeteses retinopathia (PDR) kialakulásában a vaszkuláris endothelialis növekedési faktor (VEGF) által közvetített okuláris neovaszkularizáció elősegítése révén, valamint a diabeteses macula oedema (DME) megjelenésében a mikrovaszkuláris permeabilitás növelésével. Az *SDF-1 gén* leggyakoribb és leginkább tanulmányozott, egy nukleotidot érintő mutációja a 3' UTR („3'-untranslated region”) régióban a 801-es pozícióban lévő guanin adeninre való cserélődése. Kimutatták, hogy az *SDF-1-3'(801)AA* genotípus magasabb SDF-1 termeléssel jár. Djuric és mtsa-i az *SDF-1-3'(801)AA* genotípus nagyobb gyakoriságát találták PDR esetén, felvetve ezáltal a lehetőségét annak, hogy az A allél hordozása predisponálhat okuláris

neovaszkularizáció kialakulására. Bhutto és mtsa-i posztmortem vizsgálatokkal igazolták, hogy az SDF-1-et a retinális pigment epithelium termeli, de minden vizsgált szem chorioidea stromájában is jelen volt. A cukorbetegségben bekövetkező chorioidea változások és az SDF-1 közötti összefüggést legjobb tudomásunk szerint még nem vizsgálták.

2. Célkitűzés

Diabeteses retinopathia különböző súlyosságú stádiumaiban a chorioidea vastagság (CT) meghatározása, valamint a különböző terápiás lehetőségek és a jól ismert általános rizikófaktorok (a diabetes fennállási ideje, típusa, hemoglobin A1c szint, hypertonia) chorioidea vastagsággal való korrelációjának meghatározása. Továbbiakban vizsgáltuk az SDF-1-3' (c801G > A) génvariáns és a chorioidea vastagság közötti összefüggést is.

2.1. *Chorioidea vastagságának változása nem kezelt diabeteses retinopathiában:*

Chorioidea vastagságának vizsgálata diabeteses retinopathia különböző súlyossági formáiban egészséges kontroll csoporttal összehasonlítva, valamint a különböző szisztémás faktorok (DM fennállási ideje, hemoglobin A1c szint, hypertonia) és chorioidea vastagság korrelációjának meghatározása nem kezelt diabeteses betegekben.

2.2. *Chorioidea vastagságának változása kezelt diabeteses betegekben:*

Chorioidea vastagságának vizsgálata a DR különböző súlyossági formáiban, valamint a különböző terápiás lehetőségek (panretinalis lézerkezelés) chorioidea vastagsággal való korrelációjának meghatározása.

2.3. *SDF-1-3' génpolimorfizmus és diabeteses retinopathia kapcsolatának vizsgálata:*

SDF-1-3' genotípus kapcsolatának vizsgálata a DR súlyosságával, valamint a centrális retina és chorioidea vastagsággal.

3. Betegek és módszerek

Prospektív keresztmetszeti vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem Szemészeti Klinikáján végeztük, a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével (engedélyszám: TUKEB 839/PI/010), a Helsinki Deklaráció alapelveiben foglaltaknak megfelelően.

3.1. *Chorioidea vastagságának változása nem kezelt diabeteses retinopathiában:*

Vizsgálatunkat Swept Source DRI Triton optikai koherencia tomográfia segítségével végeztük. Macula és chorioidea vastagság térképet készítettünk 48 diabeteses - szemészetileg még nem kezelt - beteg 96 szeméről. Kontroll csoportként 23 fő 46 szemét vizsgáltuk. A CT változásának a cukorbetegséggel, korral, nemmel és a magasvérnyomással (HT) való összefüggését, valamint diabeteses betegekben a DM fennállási idejének és a vér hemoglobin A1c (HgA1c) szintjének a hatását is elemeztük. A CT és a DR súlyossága (nincs DR, nonproliferatív DR, nonproliferatív DR diabeteses macula oedemával és proliferatív DR) közötti kapcsolatot is vizsgáltuk.

3.2. *Chorioidea vastagságának változása kezelt diabeteses betegekben:*

Vizsgálatunkat Swept Source DRI Triton optikai koherencia tomográfia segítségével végeztük. Macula és chorioidea

vastagság térképet készítettünk 60 diabeteses beteg 117 szeméről. Kontroll csoportként 24 fő 45 szemét vizsgáltuk. A chorioidea vastagság és a diabeteses retinopathia súlyossága (nincs, nonproliferatív/proliferatív stádium) közötti kapcsolatot, valamint a panretinalis lézerkezelés hatását vizsgáltuk.

3.3. SDF-1-3' génpolimorfizmus és diabeteses retinopathia kapcsolatának vizsgálata:

SDF-1-3'G(801)A génpolimorfizmus meghatározást végeztünk restriktációs fragmentumhossz polimorfizmuson alapuló polimeráz láncreakcióval 103 diabeteses retinopathiában szenvedő betegnél és 31, életkor és nem szerint illesztett, kontroll személynél. Macula és chorioidea vastagság térképet készítettünk Swept Source DRI Triton optikai koherencia tomográfia segítségével. A retina és a chorioidea vastagságának, valamint a látást veszélyeztető retinalis szövődményeknek az *SDF-1-3'* génpolimorfizmussal való kapcsolatát vizsgáltuk.

4. Eredmények

4.1. Chorioidea vastagságának változása nem kezelt diabeteses retinopathiában:

Cukorbetegekben szignifikánsan vékonyabb CT-t találtunk egészséges kontroll csoporttal összehasonlítva ($p<0.005$). Diabetesesekben az életkor, a férfi nem, a betegség fennállási ideje és a HT a CT szignifikáns prediktorának bizonyult egyváltozós regressziós modellekben ($p<0.05$). A szisztémás rizikófaktorokat többváltozós modellben vizsgálva a betegség fennállási ideje a CT csökkenés szignifikáns prediktora maradt ($p=0.03$). Szignifikáns korrelációt találtunk a CT csökkenése és a DR progressziója között ($p=0.002$). Többváltozós modellben a chorioidea elvékonyodása és a DR jelenléte között szignifikáns összefüggést mutattunk ki ($p=0.02$).

4.2. *Chorioidea vastagságának változása kezelt diabeteses betegekben:*

Szignifikánsan alacsonyabbnak találtuk a chorioidea vastagságot a proliferatív retinopathiában szenvedő és a panretinalis lézerkezelésen átesett betegekben a nonproliferatív csoporttal összehasonlítva ($p < 0,05$).

4.3. *SDF-1-3' génpolimorfizmus és diabeteses retinopathia kapcsolatának vizsgálata:*

Nem igazolódott szignifikáns különbség a heterozigóta és homozigóta *SDF-1-3' (c801G > A)* genotípusok eloszlásában a diabeteses és kontroll csoport között. Egyváltozós modellben vizsgálva az *SDF-1-3' A* allél jelenléte szignifikáns összefüggést mutatott a DME megjelenésével ($p = 0,01$). A szisztémás rizikófaktorokat (DM fennállási ideje, HgA1c szint, HT) többváltozós modellben vizsgálva az *SDF-1-3' (c801AA)* genotípus a DME kialakulásának szignifikáns prediktora ($p = 0,01$) maradt. A centrális macula vastagság szignifikánsan magasabb ($p < 0,006$), a centrális chorioidea vastagság alacsonyabb volt az *SDF-1-3' A* allél hordozókban ($p < 0,08$).

5. Következtetések

A tanulmányunkban alkalmazott legújabb generációs SS-OCT hasznos non-invazív eszköznek bizonyult a chorioidea vastagság pontos detektálására. A chorioidea vastagságot ismerten befolyásolják szisztémás rizikófaktorok. Vizsgálatunk azt igazolta, hogy e tényezők (életkor, nem, hypertonia, DM fennállási ideje) mellett a DM jelenléte és a DR progressziója is hatással van a chorioidea elvékonyodására (még nem kezelt betegekben). Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a $< 225 \mu\text{m}$ CT a DR jelenlétének független prediktora. Legjobb tudásunk szerint tanulmányunk írta le elsőként ezen összefüggést a DR és

diabeteses chorioidopathia között. A cukorbetegség chorioidea vastagságának vizsgálata segíthet a gyorsabb betegség-progressziójú, magas kockázatú betegek azonosításában.

A továbbiakban kimutattuk, hogy a chorioidea vastagság szignifikáns csökkenése figyelhető meg a proliferatív retinopathiában szenvedő és a panretinalis lézerkezelésen átesett betegekben.

Az *SDF-1-3' (c801AA)* genotípus részt vesz a DME kialakulásában. Összefüggést mutattunk ki a centrális retina és chorioidea vastagság, valamint az *SDF-1-3' A* allél jelenléte között. Tanulmányunk volt az első, amely az *SDF-1-3'* variáns és a chorioidea vastagság közötti összefüggést vizsgálta. Az *SDF-1* a jövőben diagnosztikus / terápiás célpont lehet a magas kockázatú betegek számára, különösen az *SDF-1-3' A* allél hordozás esetén.

Eredményeink megerősíthetik a chorioidea vizsgálatának fontosságát cukorbetegségben. A cukorbetegség hatására a chorioideában bekövetkező változások és a chorioidea diabeteses retinopathia patogenezisében játszott szerepének pontosabb megértéséhez nagyobb esetszámú és hosszabb követési idejű SS-OCT vizsgálatok szükségesek a jövőben.

6. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

1. **Horváth H**, Kovács I, Sándor GL, Czákó C, Mallár K, Récsán Zs, Somogyi A, Nagy ZZ, Ecsedy M. Choroidal thickness changes in non-treated eyes of patients with diabetes: swept-source optical coherence tomography study. *Acta Diabetol.* 2018;55(9):927-934. -**IF: 2,996**

2. **Horváth H**, Ecsedy M, Kovács I, Sándor GL, Mallár K, Czákó C, Nagy ZZ, Somogyi A. A chorioidea vastagságának változása diabeteses betegekben (Choroidal thickness changes in patients with diabetes). *Orv Hetil.* 2020;161(35):1475-1482. - **IF: 0,54**
3. Ecsedy M, Kovacs I, Szigeti A, **Horvath H**, Lenart L, Recsan Z, Medveczki T, Nagy ZZ, Fekete A. Association of SDF-1-3' Gene A Variant with Diabetic Retinopathy in the Hungarian Population. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8036. - **IF: 4,9**

Σ Impact factor: 8,436

Az értekezés témájához nem kapcsolódó közlemények:

1. **Horváth H**, Knézy K, Szigeti A, Nagy ZZs. Myopiaprogresszió lassítása DIMS-technológiájú szemüveglencsével. *Szemészet.* 2023;160(2 pp):58-65.
2. Szilágyi Zs, **Horváth H**, Salomváry B, Nagy ZZs, Ecsedy M. Súlyos látásromlást okozó szemfenéki keringészavar transzfúziót követően. *Szemészet.* 2021;158(4 pp):201-207.
3. Czákó C, Kovács T, Ungvari Z, Csiszar A, Yabluchanskiy A, Conley S, Csipo T, Lipecz A, **Horváth H**, Sándor GL, István L, Logan T, Nagy ZZ, Kovács I. Retinal biomarkers for Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment and dementia (VCID): implication for early diagnosis and prognosis. *Geroscience.* 2020;42(6):1499-1525. - **IF: 7,713**
4. Czákó C, István L, Benyó F, Élő Á, Erdei G, **Horváth H**, Nagy ZZ, Kovács I. The Impact of Deterministic Signal Loss on OCT Angiography Measurements. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(5):10. - **IF: 3,283**

5. Czákó C, Sándor G, **Horváth H**, Szepessy Z, Nagy ZZ, Kovács I. Szisztémás gyógyszerek szemészeti mellékhatásai (Adverse ocular effects to systemic drug therapy). *Orv Hetil.* 2020;161(23):951-961. - **IF: 0,540**
6. Czákó C, István L, Ecsedy M, Récsán Zs, Sándor G, Benyó F, **Horváth H**, Papp A, Resch M, Borbándy Á, Nagy ZZs, Kovács I. The effect of image quality on the reliability of OCT angiography measurements in patients with diabetes. *International journal of retina and vitreous.* 2019;5:1 Paper:46,7 p.
7. Czákó C, Sándor G, Ecsedy M, Récsán Z, **Horváth H**, Szepessy Z, Nagy ZZ, Kovács I. Decreased retinal capillary density is associated with a higher risk of diabetic retinopathy in patients with diabetes. *Retina.* 2019;39(9):1710-1719. - **IF: 3,649**
8. **Horváth H**, Sándor GL, Bauer F, Knézy K, Maneschg O, Nagy ZZs, Szamosi A. Az akkomodáció jelentősége optikai korrekció rendelésénél gyermekkorban. *Szemészet.* 2019;156(4 pp):299-304.
9. Benyó F, Farkas A, **Horváth H**, Nagy ZZs, Szepessy Zs. Biológiai terápia szisztémás alkalmazása a szemészetben (Systemic biological treatment in ophthalmology). *Orvosi Hetilap.* 2019;160(44):1744-1750. - **IF: 0,497**
10. Czákó C, Sándor GL, Popper-Sachetti A, **Horváth H**, Kovács I, Imre L, Tóth J, Birinyi P, Nagy ZZ, Simon G, Szentmáry N. Fusarium és Sarocladium okozta fertőzések szemészeti vonatkozásai és azok kezelése (Ocular manifestations and management of Fusarium and Sarocladium infections). *Orv Hetil.* 2019;160(1):2-11. - **IF: 0,497**
11. Czákó C, Tábori B, Sándor GL, **Horváth H**, Kiss E, Tóth F, Nagy ZZs, Maka E. Egészséges gyermekek retinális vérkeringésének OCT-angiográfiás vizsgálata. *Szemészet.* 2019;156(2):61-65.

12. Czákó C, Sándor GL, Ecsedy M, Récsán Z, **Horváth H**, Szepessy Z, Nagy ZZ, Kovács I. Intrasection and Between-Visit Variability of Retinal Vessel Density Values Measured with OCT Angiography in Diabetic Patients. *Sci Rep*. 2018;8(1):10598. - **IF: 4,011**
13. Czákó C, Sándor GL, Ecsedy M, Szepessy Zs, Borbándy Á, Resch M, Papp A, Récsán Zs, **Horváth H**, Nagy Z Zs, Kovács I. Diabeteses kísér-károsodás vizsgálata optikai koherencia tomográfián alapuló angiográfiával (Evaluation of diabetic microangiopathy using optical coherence tomography angiography). *Orv Hetil*. 2018;159:320-326. - **IF: 0,564**
14. Czákó C, Gergely R, **Horváth H**, Dohán J, Kovács I, Nagy ZZs, Szepessy Zs. Placoid chorioretinopathiák szisztémás fertőzésekben (Placoid chorioretinopathy in systemic infections). *Orv Hetil*. 2018;159:863-869. - **IF: 0,564**
15. Ecsedy M, **Horváth H**, Kovács I, Sándor G, Szigeti A, Nagy ZZs, Récsán Zs. Vénás elzáródást követő érújdonképződéses szövődmények alakulása anti-VEGF-kezelés alkalmazásakor. *Szemészet*. 2018;155(2 pp):98-102.
16. Szigeti A, Ecsedy M, Schneider M, **Horváth H**, Lesch B, Nagy ZZs, Récsán Zs. Oculobiometrikus paraméterek szemfenéki vénás törzselzáródásban. *Szemészet*. 2017;154(2 pp):91-96.
17. **Horváth H**, Récsán Zs, Nagy ZZs, Sipos F, Debreczeni R, Ecsedy M. Emelkedett gyulladásos paraméterekkel járó arteria centralis retinae okklúzió esete. *Szemészet*. 2016;53(1 pp): 36-39.
18. Horváth H, Maka E, Tóth J, Németh J, Nagy ZZ, Filkorn T. „Teddy bear” synthetic fibre granuloma of the conjunctiva. Case study. *South-east european journal of ophthalmology*. 2015;1(1 pp):24-27.

19. **Horváth H**, Dunai Á, Récsán Zs. Von Hippel–Lindau szindróma – Esetbemutató, elkülönítő diagnosztika. Szemészet. 2015;152(4 pp): 180-189.

ΣIF: 29,754