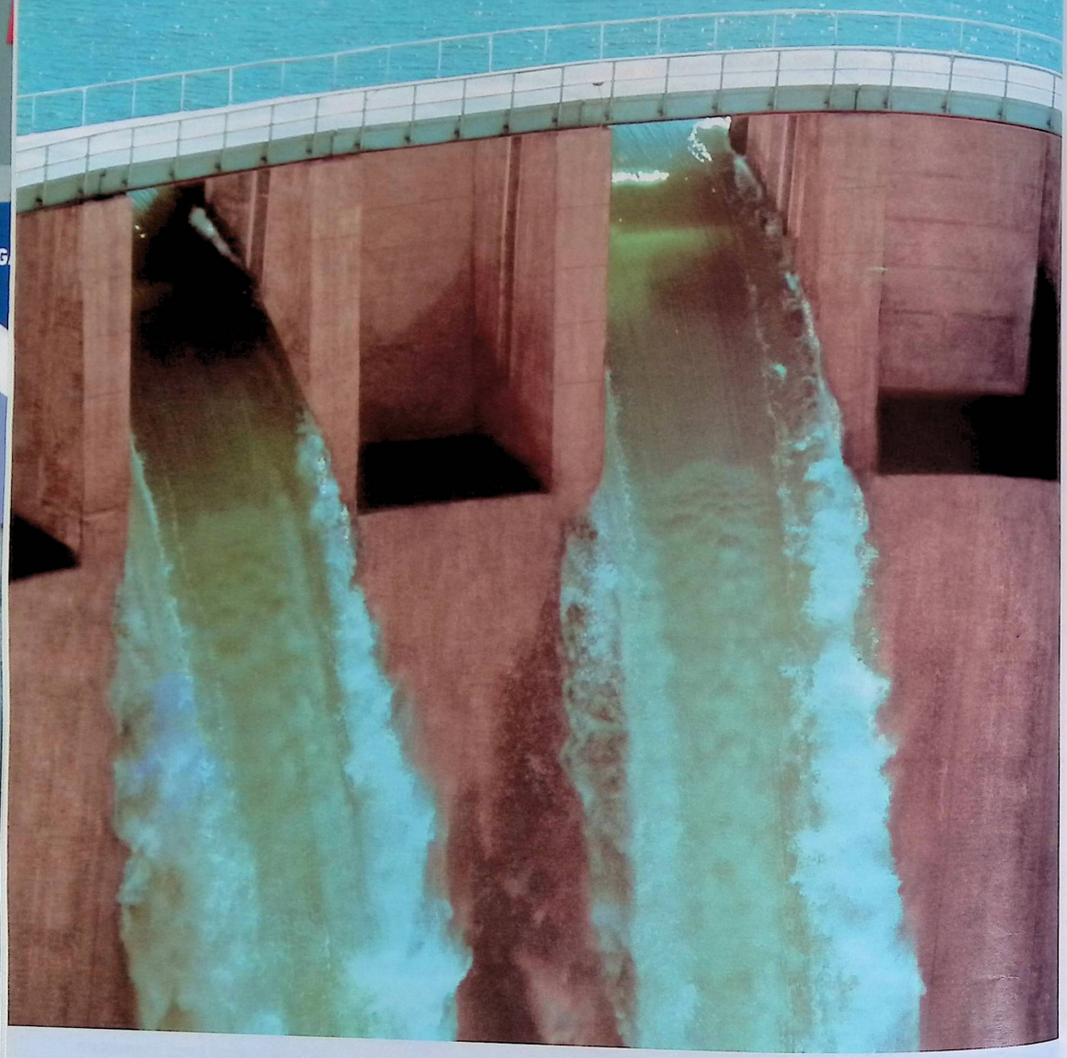
Prawdziwy przełom w terapii jaskry



Rescula™
Unoproston Izopropylu

Rescula® - Krople do oczu - 0,12% substancji czynnej. Wskazania: Jaskra, podwyższone ciśnienie śródgałkowe. Przeciwwskazania: Alergia na unoproston izopropylu lub inne składniki preparatu. Dawkowanie: 2 x dziennie 1 kropla. Opakowanie: butelka 5 ml.
Szczegółowe informacje w przedstawicielstwie CIBA Vision:
PHARM SUPPLY Ltd. 02-954 Warszawa
ul. Marconich 2/1 tel./fax: (0-22) 642 87 77, 642 33 31

CIBA Vision
A Novartis Company



Klinika Oczna 1999, 101 (2): 89-92
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

# Zawartość wybranych cukrów i polioli w jądrach zmętniałych soczewek u osób bez cukrzycy i z cukrzycą typu II

## Content of certain sugars and polyols in cataractous nucleus in diabetics and non-diabetic patients

Krzysztof Sabasiński[1], Jolanta Andrzejewska-Buczko[1], Andrzej Stankiewicz[1], Andrzej Gińdzieński[2], Dariusz Kisiel[2]

**Purpose:** Sugars and polyols content assessment in cataractous nucleus in diabetics and non-diabetics.
**Material and methods:** Cataractous nucleus was obtained during extracapsular cataract extraction derived from 52 diabetic and 58 non-diabetic patients. The content of glucose, fructose, sorbitol and mioinositol in examined material was determined using iquid gas chromatography.
**Results:** Average contents of sorbitol, glucose and fructose in cataractous nucleus diabetic patients (ZSC) are significantly higher than in non-diabetics (ZS). No changes were observed in mioinositol content in both studied groups.
**Conclusion:** The role of the polyol pathway in the development of diabetic cataract is considerable.

**Słowa kluczowe:** zaćma, cukrzyca, ścieżka poliolowa, reduktaza aldoz

**Key words:** cataract, diabetes, polyol pathway, aldose reductase

Zaćma jest wciąż chorobą stanowiącą najczęstszą przyczynę ślepoty na świecie. Z 17-30 milionów osób ociemniałych z powodu zaćmy, aż 90% przypada na kraje rozwijające się, zwłaszcza o klimacie gorącym (3, 14). Pierwsze opisy zaćmy i sposobów jej leczenia pochodzą ze starożytności. Wprawdzie już wtedy zastanawiano się nad przyczynami jej powstawania, lecz dopiero pojawienie się nowoczesnych metod badawczych i dynamiczny rozwój biochemii, umożliwiły szczegółowe poznanie budowy soczewki i dokładne prześledzenie jej metabolizmu. Pozwoliło to na ustalenie wielu zmian biochemicznych i strukturalnych w soczewce, doprowadzających do jej zmętnienia. W chwili obecnej powszechną aprobatę zyskała teoria stresu fotooksydacyjnego, która zakłada, że podstawową rolę w mętnieniu soczewki u osób w podeszłym wieku odgrywają reaktywne formy tlenu (4, 11). Teoria ta jednak nie może w pełni tłumaczyć przyczyn powstawania zaćmy u osób z cukrzycą. Cukrzyca jest chorobą metaboliczną, wybitnie przyspieszającą mętnienie soczewki. Przyjmuje się, że ryzyko wystąpienia zaćmy u osób z cukrzycą jest sześciokrotnie większe niż u osób bez cukrzycy w podobnym wieku (12). Wiele danych z piśmiennictwa wskazuje, iż czynnikiem kataraktogennym w cukrzycy jest uruchomienie dodatkowej drogi przemian glukozy, znanej pod nazwą ścieżki poliolowej (2, 5, 7). Celem naszych badań jest próba odpowiedzi na pytanie, czy zawartość wybranych polioli w soczewkach

[1]Z Katedry i Kliniki Okulistyki AM w Białymstoku
Kierownik: *prof. dr hab. Andrzej Stankiewicz*

[2]Z Zakładu Chemii Ogólnej AM w Białymstoku
Kierownik: *prof. dr hab. Andrzej Gińdzieński*

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Lek. med. Krzysztof Sabasiński
ul. Cedrowa 63A
15-798 Białystok

osób z cukrzycą typu II różni się w istotny sposób od ich zawartości w soczewkach osób bez cukrzycy.

## Materiał i metodyka

Materiał do badań stanowiły jądra zmętniałych soczewek ludzkich, uzyskane w czasie operacji zewnątrztorebkowego usunięcia zaćmy. Jądra soczewkowe pochodziły od 110 pacjentów, operowanych z powodu zaćmy w Klinice Okulistycznej w Białymstoku. Pacjentów sklasyfikowano w dwóch grupach:

1) ZS – grupa 58 osób (38 kobiet i 20 mężczyzn) w wieku od 51 do 92 lat, z zaćmą starczą, nieobciążonych cukrzycą, ani innymi chorobami metabolicznymi,
2) ZSC – grupa 52 osób (31 kobiet i 21 mężczyzn) w wieku od 51 do 88 lat, z zaćmą i cukrzycą typu II.

Jądra soczewkowe po 1-3 godzinach od operacji były ważone, a następnie poddawane homogenizacji z 5 ml metanolu. Otrzymany ekstrakt przenoszono do probówki wirówkowej i odwirowywano przez 15 minut (3000 obrotów/minutę). Nadsącz zbierano znad osadu, a osad mieszano z 2 ml metanolu i ponownie odwirowywano.

Tak przygotowany ekstrakt przechowywano w zamrażarce. Następnie poddawano go sylilacji, a lotne etery badanych związków rozdzielano na chromatografie gazowym. Na podstawie rozdziałów chromatograficznych sporządzano krzywe kalibracyjne, z których odczytywano zawartość glukozy, fruktozy, sorbitolu i mioinozytolu w badanej próbce (9).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej testem Wilcoxona.

## Wyniki

W soczewkach osób z cukrzycą (grupa ZSC) zawartość sorbitolu wahała się od 13 do 396 µg/g wilgotnej masy soczewki (średnio 123,11 µg). U osób bez cukrzycy (grupa ZS) poziom sorbitolu w soczewce oscylował między 0 a 117 µg/g wilgotnej masy soczewki (średnio 35,41 µg).

Porównanie zawartości sorbitolu w soczewkach pochodzących z grup ZS i ZSC w teście Wilcoxona dowiodło istotnych statystycznie różnic między tymi grupami ($p<0,001$) (tab. I).

**Tabela I: Zawartość sorbitolu w soczewkach pacjentów z obu badanych grup [w µg/g wilgotnej masy soczewki]**
**Table I: Sorbitol content in the lenses of patients from both studied groups [in µg/g of humid lens mass]**

| Liczba badanych *Number of patients* | Grupa *Group* | Średnia arytmetyczna *Arithmetical mean* | Odchylenie standardowe *Standard deviation* | Min. | Max. |
|---|---|---|---|---|---|
| 52 | ZSC | 123,11 | 69,45 | 13 | 396 |
| 58 | ZS | 35,41 | 30,61 | 0 | 117 |

**Tabela II: Zawartość mioinozytolu w soczewkach pacjentów z obu badanych grup [w µg/g wilgotnej masy soczewki]**
**Table II: Myoinositol content in the lenses of patients from both studied groups [in µg/g of humid lens mass]**

| Liczba badanych *Number of patients* | Grupa *Group* | Średnia arytmetyczna *Arithmetical mean* | Odchylenie standardowe *Standard deviation* | Min. | Max. |
|---|---|---|---|---|---|
| 52 | ZSC | 2247,36 | 1350,73 | 470 | 6970 |
| 58 | ZS | 2116,0 | 1241,33 | 617 | 5670 |

**Tabela III: Zawartość glukozy w soczewkach pochodzących od pacjentów z obu badanych grup [w µg/g wilgotnej masy soczewki]**
**Table III: Glucose content in the lenses of patients from both studied groups [in µg/g of humid lens mass]**

| Liczba badanych *Number of patients* | Grupa *Group* | Średnia arytmetyczna *Arithmetical mean* | Odchylenie standardowe *Standard deviation* | Min. | Max. |
|---|---|---|---|---|---|
| 52 | ZSC | 147,0 | 58,02 | 49 | 319 |
| 58 | ZS | 69,77 | 35,17 | 10 | 208 |

**Tabela IV: Zawartość fruktozy w soczewkach pacjentów obu badanych grup [w µg/g wilgotnej masy soczewki]**
**Table IV: Fructose content in the lenses of patients from both studied groups [in µg/g of humid lens mass]**

| Liczba badanych *Number of patients* | Grupa *Group* | Średnia arytmetyczna *Arithmetical mean* | Odchylenie standardowe *Standard deviation* | Min. | Max. |
|---|---|---|---|---|---|
| 52 | ZSC | 79,33 | 44,44 | 3 | 195 |
| 58 | ZS | 27,41 | 23,67 | 0 | 112 |

W grupie ZSC zawartość mioinozytolu w soczewce wynosiła od 470 do 6970 µg/g wilgotnej masy soczewki (średnio 2247,36 µg) (tab. II). W drugiej grupie stężenie tego związku było na poziomie od 617 do 5670 µg/g wilgotnej masy soczewki (średnio 2116,0 µg).

Za pomocą testu Wilcoxona nie wykazano istotniejszych różnic w zawartości mioinozytolu między obiema grupami ($p<0,7$).

Duże wahania glukozy występowały w soczewkach obu grup. U osób z cukrzycą zawartość glukozy była jednak znacząco wyższa i wynosiła od 49 do 319 µg/g wilgotnej masy soczewki (średnio 147 µg) (tab. III). Zawartość glukozy w soczewkach osób bez cukrzycy





wahała się od 10 do 208 µg/g wilgotnej masy soczewki (średnio 69,77 µg). W przeprowadzonej analizie statystycznej (test Wilcoxona) wykazano istotne różnice poziomu glukozy w soczewce między badanymi grupami ($p<0,001$).

W zmętniałych soczewkach osób chorujących na cukrzycę typu II zawartość fruktozy oscylowała między 3 a 195 µg/g wilgotnej masy soczewki (średnio 79,33 µg), a w soczewkach osób bez cukrzycy wynosiła od 0 do 112 µg/g wilgotnej masy soczewki (średnio 27,41 µg) (tab. IV).

Zawartość fruktozy w soczewkach grup ZS i ZSC porównana testem Wilcoxona, różni się w istotny sposób ($p<0,001$).

## Omówienie

Fakt szybszego mętnienia soczewki u osób z cukrzycą został zauważony już dość dawno, lecz długo nie potrafiono wyjaśnić przyczyn tego zjawiska. Zastanawiano się, czy zaćma cukrzycowa jest spowodowana hiperglikemią, niedoborem insuliny, czy też ma inne źródła. Obecnie wiadomo, że główną rolę w mętnieniu soczewki u cukrzyków odgrywa zmieniony metabolizm glukozy (5, 6). W warunkach przewlekłej hiperglikemii dochodzi bowiem do aktywacji reduktazy aldoz, enzymu inicjującego alternatywny tor przemian glukozy (10, 12, 13). W procesie tym następuje gromadzenie sorbitolu i fruktozy (5). Sorbitol, gromadząc się w nabłonku i włóknach soczewkowych, prowadzi do stanu wewnętrznej hipertoniczności, a w konsekwencji do zatrzymania wody, obrzęku włókien soczewkowych i powstawania zmętnień korowych (8). Efektem dalszego wzrostu przepuszczalności błonowej jest zaćma jądrowa. Przedstawiona sekwencja przemian została opisana przez Kinoshitę w 1962 r. i znana jest pod nazwą teorii wstrząsu osmotycznego (6, 12).

Wyniki naszych badań wykazują w jądrach zmętniałych soczewek, pochodzących od pacjentów z cukrzycą typu II, znacząco wyższe poziomy sorbitolu, glukozy i fruktozy. Poziom mioinozytolu w obu badanych grupach nie różnił się w istotny sposób. Dotychczasowe prace badawcze potwierdzały wprawdzie obecność znacznych ilości sorbitolu i fruktozy w soczewkach cukrzycowych, lecz w przypadku zawartości glukozy i mioinozytolu otrzymywano dość rozbieżne wyniki (13, 15). Różnice te mogą wynikać z odmiennego stopnia zaawansowania cukrzycy i nieco innej kwalifikacji do operacji zaćmy. Nie bez znaczenia wydaje się fakt, że w poprzednich badaniach materiał stanowiły całe soczewki uzyskane w czasie operacji wewnątrztorebkowego usunięcia zaćmy, a w naszych badaniach uwzględniano zawartość polioli w jądrach soczewkowych (1). Czas powstawania zaćmy u cukrzyków był zdecydowanie krótszy. U 11 pacjentów z cukrzycą (21%) zaćma rozwijała się krócej niż 6 miesięcy, u 25 osób (48%) od 6 do 12 miesięcy, a w przypadku 16 osób (31%) trwała ponad 12 miesięcy. U 46 osób bez cukrzycy (79%) zaćma powstawała najczęściej w czasie dłuższym niż 12 miesięcy. U 11 osób (19%) rozwijała się od 6 do 12 miesięcy, a tylko u jednego pacjenta (2%) pojawiła się w czasie krótszym niż 6 miesięcy. Średnia wieku pacjentów z obu badanych grup była podobna i wynosiła 68 lat w grupie ZSC i około 71 lat w grupie ZS. W obu grupach przeważały kobiety, stanowiąc 60% pacjentów w grupie ZSC i aż 65% w grupie ZS. Reasumując, szybsze mętnienie soczewek u osób z cukrzycą typu II nie może wynikać z różnic wiekowych czy też nieproporcjonalnego rozkładu płci. Logiczną przyczyną tego zjawiska wydaje się natomiast znaczne nagromadzenie produktów aktywacji ścieżki poliolowej.

## Wnioski

1. Średnia zawartość glukozy, fruktozy i sorbitolu w jądrach zmętniałych soczewek u osób z cukrzycą typu II (ZSC) jest wyraźnie wyższa w porównaniu z ich zawartością u osób nie chorujących na cukrzycę (ZS).
2. Średnia zawartość mioinozytolu w jądrach zmętniałych soczewek nie wykazuje istotnych różnic statystycznych w obu badanych grupach.
3. Gromadzenie dużych poziomów cukrów i polioli w zmętniałych soczewkach osób z cukrzycą sugeruje, że muszą one pochodzić z dodatkowej drogi przemian glukozy (ścieżki poliolowej).
4. Szybsze mętnienie soczewek u cukrzyków wydaje się mieć związek między innymi z akumulacją osmotycznie czynnego alkoholu poliolowego – sorbitolu.

### Piśmiennictwo

1. Belpoliti M., Maraini G.: *Sugar alcohols in the epithelium of age-related cataract.* Exp. Eye Res., 1993, 56, 3-6.
2. Clement R.S.: *The polyol pathway. A historical review.* Drugs, 1986, 32, 3-5.
3. Datlies M.B., Kinoshita J.H.: *Pathogenesis of cataracts. Clinical Ophthalmology.* red. Tasman W., Jaeger E.A. Lippincoft, Philadelphia, 1992, 1-14.
4. Jedziniak J.A., Arredondo M., Andley U.P.: *Oxidative damage to human lens enzymes.* Curr. Eye Res., 1987, 6, 345-348.
5. Jedziniak J.A., Chylack L.T.: *The sorbitol pathway in the human lens. Aldose reductase and polyol dehydrogenase.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1981, 20, 314-320.
6. Kinoshita J.H.: *Aldose reductase in the diabetic eye.* XLIII Edward Jackson Memorial Lecture. Am. J. Ophthalmol., 1986, 6, 685-692.
7. Lee A.Y., Chung S.K.: *Demonstration that polyol accumulation is responsible for diabetic cataract by the use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 2780-2784.
8. Lin L.R.: *Polyol accumulation in cultured human lens epithelial cells.* Exp. Eye Res., 1991, 52, 93-100.
9. Miwa I., Kanabara M., Wakazono H., Okuda J.: *Analysis of sorbitol, galactitol and myo-inositol in lens and sciatic nerve by high-performance chromatography.* Anal. Biochem., 1988, 173, 39-44.
10. Narayaman S.: *Aldose reductase and its inhibition in the control of diabetic complications.* Ann. Clin. Lab. Sci., 1993, 23, 148-158.

11. Spector A.: *Oxidation and cataract.* Ciba Found Symp., 1984, 106, 84.

12. Varma S.D.: *Aldose reductase and the etiology of diabetes cataracts. Current topics in eye research.* red. J. Zadunaisky. New York, 1980, Vol. 3, 91-155.

13. Varma S.D., Schocket S.S.: *Implications of aldose reductase in cataracts in human diabetics.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1979, 18, 237-241.

14. West S.T.: *Daylight, diet and age-related cataract.* Optom. Vis. Sci., 1993, 70, 869-872.

15. Yashioka S., Kameyema K.: *Effects of diabetes on the free polyol pattern in cataractous lenses.* Clin. Chem., 1991, 37, 686-689.

Praca wpłynęła do Redakcji 5 października 1998 r. (703)

# Heparynizowanie soczewek (HSM) – szansą dla chorych na cukrzycę, wymagających operacji zaćmy

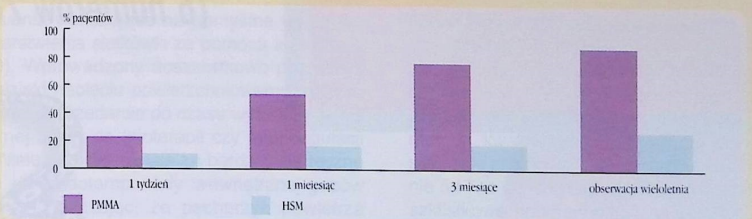
Jednym z problemów w chirurgii zaćmy jest występująca po zabiegu i często przechodząca w stan przewlekły reakcja zapalna. Stąd też trwają poszukiwania takiej formy modyfikacji powierzchni soczewki, aby jak najbardziej zmniejszyć ryzyko wystąpienia tego powikłania. Okazało się, że heparyna najlepiej spełnia wszystkie oczekiwania, co dostatecznie potwierdza 30-letnie doświadczenie z jej stosowaniem w chirurgii implantacyjnej. **Heparynizowanie powierzchni soczewki (HSM)** pozwala zmniejszyć nasilenie reakcji zapalnej dzięki uniknięciu m.in. aktywacji czynników dopełniacza[1] i adherencji krwinek białych[2]. Skuteczność tego działania w ogromnym stopniu zależy od techniki powlekania powierzchni soczewki, od stabilności chemicznej wiązań pomiędzy heparyną a implantem, oraz oczywiście od jakości heparyny. Odkąd zastosowano w produkcji soczewek **CeeOn™** heparynę o bardzo wysokiej jakości oraz właściwą technikę powlekania powierzchni, charakteryzują się one swoistą ruchomością powierzchni, ujemnym ładunkiem elektrycznym oraz hydrofilnością. Wszystkie wymienione czynniki przeciwdziałają osiadaniu komórek na powierzchni wszczepu zapobiegając tym samym rozwinięciu się procesów zapalnych i reakcji odrzucania ciała obcego. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których można się spodziewać nasilenia tych reakcji, a tak się dzieje u chorych na cukrzycę.

1. **Pekna M, Larsson R, Formgren B, Nilsson UR, Nilsson B.** Complement activation by polymethylmethacrylate minimized by end-pointheparin attachments. *Biomaterials 1993;14:189-192.*
2. **Larsson R, Sélen G, Björklund H & Fagerholm P.** Intraocular PMMA lenses modified with surface immobilized heparin: evaluation of biocompatibility *in vitro* and *in vivo*. *Biomaterials 1989;10:511.*

*powierzchnia rutynowo stosowanej soczewki z PMMA*

*powierzchnia heparynizowna*

***"...U pacjentów z cukrzycą soczewki heparynizowane zdecydowanie zmniejszają pooperacyjną, późną reakcję odrzucenia ciała obcego."***




Heparynizowane soczewki CeeOn™ porównywano ze standardowymi soczewkami PMMA u pacjentów z cukrzycą lub/i jaskrą. Badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzone niezależnie w wielu ośrodkach, obejmowały grupę 232 pacjentów i trwały rok. Pacjenci w 52% chorowali na cukrzycę a w 42% na jaskrę, pozostali chorowali jednocześnie na obie choroby. Ocena stanu miejscowego zarówno w mikroskopie świetlnym, jak i w lampie szczelinowej potwierdziła statystycznie znamiennie mniejszą ilość komórek olbrzymich i złogów komórkowych na powierzchni soczewek heparynizowanych.

Condon P I, Brancato R, Hayes P, Pouliquen Y, Saari K M, Wezel M. Heparin surface modified IOLs compared to regular PMMA IOLs in patients with diabetes and/or glaucoma - one year results of a double-blind randomized multi-independent trial. Paper presented at the 11th Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons (ESCRS), September 1993, Innsbruck, Austria.

Informacji udziela:

Pharmacia &Upjohn
ul. Jakuba Kubickiego 21, 02-954 Warszawa
tel. (022) 699 02 00, 642 62 82, fax (022) 42 05 46

Dostępne:

PHARMAG SA
ul. Marynarki Polskiej 100, 80-577 Gdańsk
tel. (058) 342 21 21, fax (058) 342 13 96